

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teveten 400, filmomhulde tabletten 400 mg

Teveten 600, filmomhulde tabletten 600 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet Teveten 400 bevat 490,6 mg eprosartanmesilaat overeenkomend met 400 mg eprosartan.

Elke filmomhulde tablet Teveten 600 bevat 735,8 mg eprosartanmesilaat overeenkomend met 600 mg eprosartan.

Hulstof met bekend effect:

Elke filmomhulde Teveten 400 bevat 28,8 mg lactose (als lactosemonohydraat) en minder dan 1 mmol natrium, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Elke filmomhulde Teveten 600 bevat 43,3 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Teveten 400 zijn roze ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 5044 op één zijde.

Teveten 600 zijn witte capsulevormige filmomhulde tabletten met de opdruk 5046 op één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering is 1 maal daags 600 mg.

Bij de meeste patiënten wordt het maximale bloeddruk verlagende effect 2 tot 3 weken na aanvang van de therapie bereikt.

Eprosartan kan als monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Met name van thiazide-diuretica zoals hydrochloorthiazide of calciumkanaalblokkers is gebleken dat ze een additief effect op eprosartan hebben.

Eprosartan kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast.

#### Dosering bij patiënten met leverfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is niet vereist bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie. Eprosartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

#### Dosering bij patiënten met nierfunctiestoornis

Bij patiënten met matige tot ernstige verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min) mag de dagdosering niet hoger zijn dan 600 mg.

#### Pediatrische patiënten

Aangezien er geen gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij kinderen voorhanden zijn, wordt behandeling van kinderen afgeraden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstig verminderde leverfunctie.
- Hemodynamisch significante bilaterale renovasculaire ziekte of ernstige stenose bij slechts één functionele nier.
- Het gelijktijdig gebruik van Teveten met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Verminderde leverfunctie

Wanneer eprosartan wordt gebruikt bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie is voorzichtigheid geboden, omdat er slechts beperkte ervaring is bij deze patiëntengroep.

#### Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met matige tot ernstige verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min) mag de dagdosering niet hoger zijn dan 600 mg. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik door patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min en bij gebruik door patiënten die dialyse ondergaan.

Eprosartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige unilaterale of bilaterale stenose van de renale arteriën (zie rubriek 4.3). Bij gestoorde nierfunctie bijvoorbeeld t.g.v. arteria renalis stenose moet men rekening houden met een acute achteruitgang van de nierfunctie. Bij dergelijke patiënten wordt aangeraden de nierfunctie tijdens de behandeling te controleren.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die hemodialyse ondergaan. Er is geen ervaring met het toedienen van eprosartan bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

#### Patiënten met kans op verminderde nierfunctie

Sommige patiënten bij wie de nierfunctie afhankelijk is van de constante inherente activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstige hartinsufficiëntie [NYHA –classificatie: klasse IV], bilaterale stenose van de renale arteriën of stenose van de renale arteriën van een enkele nier), lopen het risico om oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen een acute nierstoornis te ontwikkelen tijdens behandeling met een angiotensine-converting enzyme (ACE)-remmer. Patiënten die gelijktijdig met een diureticum

worden behandeld, hebben een grotere kans op het verkrijgen van deze verschijnselen. Bij de patiënten die hier gevoelig voor zijn, is onvoldoende therapeutische ervaring met angiotensine II receptor blokkers, zoals eprosartan, om te bepalen of er een vergelijkbaar risico is op het compromitteren van de nierfunctie. Wanneer eprosartan wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet alvorens te starten met de behandeling met eprosartan en ook met tussenpozen gedurende de therapie, de nierfunctie worden beoordeeld. Wanneer gedurende de therapie verslechtering van de nierfunctie wordt waargenomen, dient de behandeling met eprosartan heroverwogen te worden.

Op basis van de ervaringen met andere geneesmiddelen van deze klasse en ACE-remmers, zijn de volgende algemene voorzorgen van toepassing:

#### Hyperkaliëmie

Tijdens de behandeling met andere geneesmiddelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kan hyperkaliëmie optreden. Dit geldt met name voor patiënten met een verminderde nierfunctie en/of hartfalen. Bij risicopatiënten wordt nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen.

Gebaseerd op ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen of andere middelen die het serumkalium kunnen verhogen (zoals bijvoorbeeld heparine, geneesmiddelen die trimethoprim bevatten) leiden tot verhogingen van het serumkalium. Combinatie van deze middelen met eprosartan dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast.

#### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

#### Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme dienen niet met eprosartan behandeld te worden.

#### Hypotensie

Bij patiënten met ernstige natrium- en/of volumedepletie (zoals bijvoorbeeld bij het toedienen van hoge doses diuretica), kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een eprosartantherapie. Natrium- en/of volumedepletie dient gecorrigeerd te worden vóór de start van de eprosartanbehandeling, of de ingestelde dosis diuretica dient te worden verminderd.

#### Coronaire hartziekte

Er is beperkte ervaring bij patiënten met een coronaire hartziekte.

#### Aorta- en mitralis-klep-stenose en hypertrofische cardiomyopathie

Zoals geldt voor alle vasodilatoren, dient eprosartan met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aorta- en mitralisklepstenose of hypertrofische cardiomyopathie.

### Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van eprosartanmesilaat worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

### Zwangerschap

Therapie met angiotensine II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met een angiotensine II-receptorantagonist onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

### Andere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Zoals is waargenomen met angiotensineconversie-enzymremmers, verlagen eprosartan en de andere angiotensine II-receptorantagonisten de bloeddruk bij negroïde mensen kennelijk minder effectief dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

### Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Op basis van placebogecontroleerde klinische studies waarin een significant verhoogde serumkaliumconcentratie werd waargenomen en op basis van ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel kunnen verhogen (bijv. heparine, geneesmiddelen die trimethoprim bevatten) leiden tot een verhoging van het serumkalium.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Het antihypertensieve effect kan worden versterkt door andere antihypertensiva.

Toxiciteit en reversibele verhogingen van serumlithiumconcentraties zijn gerapporteerd gedurende gelijktijdig gebruik van lithiumbevattende geneesmiddelen en ACE-remmers. De mogelijkheid van een zelfde effect na het gebruik van eprosartan kan niet worden uitgesloten en nauwkeurige controle van de lithiumserumconcentraties wordt aanbevolen gedurende gelijktijdig gebruik.

In *in vitro* onderzoek is aangetoond dat eprosartan de cytochroom P450-enzymen CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E en 3A niet remt.

Net als met ACE-remmers kan gelijktijdig gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten met NSAIDs (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen [bijv. COX-2 inhibitors, acetylsalicylzuur (>3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's]) leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder een mogelijk acuut nierfalen en een verhoogd serumkalium, voornamelijk bij patiënten die al een verminderde nierfunctie hebben.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van deze combinatie, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en overwogen moet worden om de nierfunctie zowel na start van de combinatietherapie als periodiek daarna te controleren.

Gelijktijdig gebruik van losartan met de NSAID indometacine leidde tot een verminderde werkzaamheid van de angiotensine II-receptorantagonist; een klasse-effect kan niet worden uitgesloten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonist is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan angiotensine-2-receptor antagonist tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-2-receptor antagonist kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met een angiotensine II-receptorantagonisten noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3). Als blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

##### Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Teveten tijdens het geven van borstvoeding, wordt Teveten niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Het effect van eprosartan op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is niet onderzocht, echter op grond van farmacologische eigenschappen is een effect niet

waarschijnlijk. Bij het rijden en bedienen van machines dient men wel rekening te houden met het feit dat bij de behandeling van hypertensie soms duizeligheid of moeheid kunnen voorkomen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen van patiënten behandeld met eprosartan zijn hoofdpijn en niet-specifieke maagdarmselklachten, welke voorkomen bij ongeveer 11, respectievelijk 8% van de patiënten.

De navolgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken, waarin patiënten met eprosartan werden behandeld (n = 2316).

De bijwerkingen worden vermeld per *systeem/orgaan*klasse en met welke frequentie.

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Ze er vaak ≥1/10</b>	<b>Vaak ≥1/100 -&lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1000 - &lt;1/100</b>	<b>Zelden ≥1/10.000 - &lt;1/1000</b>	<b>Ze er zelden &lt;1/10.000 incl. incidentele meldingen</b>	<b>Onbekend, kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare data</b>
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid*			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypertriglyceridemie	Hyperkaliëmie			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*	Duizeligheid*, Vermoeidheid, Depressie				
Hartaandoeningen		Palpitaties, Pijn op de borst				
Bloedvataandoeningen			Hypotensie inclusief orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinum-aandoeningen		Rhinitis, Faryngitis, Kortademigheid, Bovenste luchtweg infectie, Hoesten, Sinusitis, Bronchitis				

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Zeer vaak ≥1/10</b>	<b>Vaak ≥1/100 -&lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1000 - &lt;1/100</b>	<b>Zelden ≥1/10.000 - &lt;1/1000</b>	<b>Zeer zelden &lt;1/10.000 incl. incidentele meldingen</b>	<b>Onbekend, kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare data</b>
Maagdarmsstelsel- aandoeningen		Niet-specifieke maagdarms- stelselklachten (bijv. misselijkheid, diarree, braken), Buikpijn, Dyspepsie				
Lever- en galaandoeningen					Afwijkingen in leverfunctie	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Allergische huidreacties (bijv. uitslag, pruritis)	Angio- oedeem*			Aangezichts- zwellling
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Artralgie, Myalgie, rugpijn				
Nier- en urineweg- aandoeningen		Infectie van de urinewegen				Verminderde nierfunctie inclusief nierfalen bij risicopatiën- ten (bijv. stenose van renale arteriën)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Asthenie, Virale infectie, Letsel, Pijn, Oedeem				
Onderzoeken				Verlaagd hemoglobi- negehalte, Verhoogd bloed ureum		

\*Kwamen niet voor met een hogere frequentie dan de placebo.

De volgende bijwerkingen zijn spontaan gemeld tijdens postmarketing gebruik van eprosartan, naast de bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies. Frequenties kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (niet bekend).

Nier- en urinewegaandoeningen

Verminderde nierfunctie waaronder nierfalen bij risicopatiënten (bijv. stenose van de renale arteriën).

### Intestinaal angio-oedeem

Er zijn gevallen van intestinaal angio-oedeem gemeld na het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (zie rubriek 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over overdosering bij mensen. Er zijn na het op de markt komen individuele meldingen geweest waarbij doseringen tot 12.000 mg zijn ingenomen. De meeste patiënten hebben geen symptomen gemeld. Eén individu ondervond een circulatoire collaps na innemen van 12.000 mg eprosartan. Dit individu herstelde volledig. De meest waarschijnlijke manifeste van overdosering is hypotensie. De patiënt moet dan in een liggende positie gebracht worden, waarna zout en vocht toegediend kunnen worden. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Afhankelijk van de tijd die is verstreken sinds de inname kan de behandeling bestaan uit laten braken, maagspoelen en/of toedienen van geactiveerde kool. Eprosartan kan niet verwijderd worden door hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Angiotensine II (AT1)-antagonisten.  
ATC-code: C09CA02.

Eprosartan is een potente, synthetische, oraal actieve non-bifenyltetrazol angiotensine II-receptorantagonist, die selectief aan de AT1 receptor bindt. Angiotensine II speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van hypertensie. Angiotensine II bindt zich aan de AT1-receptor in veel weefsel (bijv. gladde spieren in de vaatwand, bijniere, nieren en hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking, zoals vaatvernauwing, natriumretentie en de afgifte van aldosteron.

Bij gezonde vrijwilligers antagoneert eprosartan het effect van angiotensine II op de bloeddruk, bloeddorstrooming in de nieren en de afgifte van aldosteron. Of eprosartan nu in één enkele dosis of in twee halve doses wordt toegediend, het heeft bij patiënten met hypertensie een vergelijkbare invloed op de bloeddruk. Deze invloed op de bloeddruk blijft gelijkmatig gedurende een periode van 24 uur gehandhaafd. Bij patiënten met hypertensie veroorzaakte verlaging in bloeddruk geen verandering in de hartslag.

In de MOSES-studie (morbiditeit en mortaliteit na beroerte, eprosartan vergeleken met nitrendipine voor secundaire preventie) werden 1.405 hypertensieve patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire gebeurtenissen behandeld met eprosartan of met nitrendipine. In de eprosartangroep ontving 78% van de patiënten 600 mg eenmaal daags en 12% tot 800 mg per dag; in de nitrendipinegroep ontving 47% 10 mg en 42% 20 mg per dag (11% tot 40 mg) in een open label gerandomiseerde prospectieve opzet, geblindeerd voor de waarnemers. Het primaire samengestelde eindpunt bevatte mortaliteit door alle oorzaken,



cerebrovasculaire gebeurtenissen (TIA, PRIND, beroerte) en cardiovasculaire gebeurtenissen (instabiele angina, myocardinfarct, hartfalen, longembolie en fatale hartaritmie) inclusief recidiverende gebeurtenissen. In beide behandelingsarmen werden de bloeddruk doelstellingen bereikt en behouden gedurende het verloop van de studie. Het primaire eindpunt liet een significant beter resultaat zien in de eprosartangroep (risicoreductie met 21%). De numerieke risicoreductie was in de eerste analyse van de gebeurtenissen 12% voor de cerebrovasculaire en 30% voor de cardiovasculaire eindpunten. Deze resultaten werden voornamelijk veroorzaakt door een reductie in de incidentie van TIA/PRIND, instabiele angina en hartfalen. De overall mortaliteit was numeriek ten gunste van nitrendipine; in de eprosartangroep stierven 57 van de 681 patiënten versus 52 van de 671 patiënten in de nitrendipinegroep (HR 1,07, 95% BI 0,73 - 1,56,  $p=0,725$ ). Fataal en niet fataal myocardinfarct kwam voor bij 18 versus 20 en beroerte bij 36 versus 42 patiënten, numeriek is dat ten gunste van eprosartan. Voor het primaire eindpunt, bleek het effect van eprosartan meer geprononceerd te zijn bij patiënten die geen bètablokkers kregen.

Bij hypertensieve patiënten heeft eprosartan geen invloed op nuchtere triglyceride-, totaal cholesterol- of LDL-cholesterolspiegels. Bovendien heeft eprosartan geen effect op nuchtere bloedsuikerspiegels.

Eprosartan is onderzocht bij patiënten met zowel licht tot matig verhoogde bloeddruk (diastolische bloeddruk, zittend gemeten, tussen de 95 en 115 mm Hg) als ernstig verhoogde bloeddruk (diastolische bloeddruk zittend gemeten, tussen de 115 en 125 mm Hg).

De invloed van eprosartan op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Aangetoond is dat eprosartan bij normale volwassen mannen de gemiddelde effectieve nierplasmastroom vergroot. Eprosartan leidt niet tot een vermindering van de glomerulaire filtratiesnelheid bij gezonde mannen, bij hypertensiepatiënten of bij patiënten met verschillende gradaties van nierinsufficiëntie. Eprosartan heeft een natriuretisch effect bij normale proefpersonen die een zoutarm dieet volgen.

Eprosartan heeft geen significante invloed op de uitscheiding van urinezuur.

Eprosartan heeft geen versterkende invloed op de effecten van bradykinine (ten gevolge van ACE), bijv. hoest.

In een onderzoek dat speciaal gericht was op het vergelijken van het vóórkomen van hoest bij patiënten die met Eprosartan dan wel een ACE-remmer werden behandeld, bleek het optreden van aanhoudende droge hoest bij de met eprosartan behandelde patiënten (1,5%) significant lager te liggen ( $p<0,05$ ) dan bij patiënten die met een ACE-remmer werden behandeld (5,4%). Uit een ander onderzoek naar de incidentie van hoest bij patiënten die eerder hadden gehoest terwijl zij een ACE-remmers slikten, was de incidentie van aanhoudende droge hoest 2,6% in de eprosartangroep, 2,7% in de placebo-groep en 25,0% in de met een ACE-remmer behandelde groep. Het verschil in incidentie van aanhoudende droge hoest tussen de eprosartangroep en de ACE-remmergroep was statistisch significant ( $p<0,01$ ), terwijl het verschil tussen de eprosartangroep en de placebogroep dat niet was.

Uit drie klinische studies ( $n=791$ ) is gebleken dat het bloeddrukverlagende effect van eprosartan ten minste even groot was als dat van een ACE-remmer.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET – ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D – The

Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absolute biologische beschikbaarheid na één enkele orale dosis eprosartan van 300 mg is circa 13%, vanwege de beperkte orale absorptie. De piekconcentratie van eprosartan (nuchtere maag) wordt na 1-2 uur bereikt. Tussen 100 en 200 mg is de plasmaconcentratie direct evenredig met de dosis, maar bij doses van 400 en 800 mg is dit minder het geval. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van eprosartan na orale toediening is 5 tot 9 uur.

Eprosartan geeft bij chronisch gebruik geen significante accumulatie te zien. Toediening van eprosartan met voedsel vertraagt de absorptie waarbij kleine veranderingen (< 25%) in  $C_{max}$  en AUC te zien zijn, welke echter niet van klinisch belang zijn.

De plasma-eiwitbinding van eprosartan is hoog (ca. 98%) en constant in het hele concentratiebereik van de therapeutische doses. De mate van plasma-eiwitbinding wordt niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, leverfunctiestoornis of een milde tot matig/ernstige nierfunctiestoornis, maar deze bleek bij een klein aantal patiënten met een ernstige nieraandoeningen wel af te nemen.

Eprosartan kan worden toegediend in combinatie met lipidenverlagende middelen, zoals lovastatine, simvastatine, pravastatine, fenofibraat, gemfibrizol en niacine.

Na intraveneuze toediening van [ $^{14}C$ ] eprosartan wordt ongeveer 61% van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces en ongeveer 37% in de urine. Na orale toediening van [ $^{14}C$ ] eprosartan wordt ongeveer 90% van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces en ongeveer 7% in de urine.

Na orale en intraveneuze toediening van [<sup>14</sup>C] eprosartan aan proefpersonen, werd uitsluitend eprosartan in het plasma en de faeces teruggevonden. De in de urine uitgescheiden radioactiviteit bestond voor ongeveer 20% uit een acylglucuronide van eprosartan, terwijl de overige 80% uit onveranderd eprosartan bestond.

Het distributievolume van eprosartan bedraagt ongeveer 13 liter. De totale plasmaklaring is ongeveer 130 ml/min. Gal- en nieruitscheiding dragen bij aan de eliminatie van eprosartan.

Zowel de AUC- als de C<sub>max</sub>-waarden van eprosartan zijn bij oudere patiënten hoger (gemiddeld ongeveer tweemaal zo hoog), maar op grond hiervan hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie zijn de AUC-waarden (maar niet de C<sub>max</sub>-waarden) van eprosartan (enkelvoudige dosis van 100 mg) gemiddeld ongeveer 40% hoger. Vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie lagen de gemiddelde AUC- en C<sub>max</sub>-waarden bij patiënten met een matige verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-59 ml/min) ongeveer 30% hoger, bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 5-29 ml/min) ongeveer 50% hoger en bij dialysepatiënten ongeveer 60% hoger.

Er zijn geen verschillen in de farmacokinetiek van eprosartan tussen mannen en vrouwen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Algemene toxicologie

Orale doseringen eprosartan tot 1.000 mg/kg/dag gedurende maximaal 6 maanden bij ratten en gedurende maximaal 1 jaar bij honden veroorzaakten geen enkele significante geneesmiddel gerelateerde toxiciteit.

#### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Bij zwangere konijnen vertoonde eprosartan bij 10 mg/kg/dag alleen maternale en foetale toxiciteit tijdens het laatste deel van de zwangerschap. Bij 3 mg/kg/dag werd wel maternale maar geen foetale toxiciteit waargenomen.

#### Genotoxiciteit

In een serie *in vitro* en *in vivo* onderzoeken werd geen genotoxiciteit waargenomen.

#### Carcinogeniteit

Bij ratten en muizen die gedurende 2 jaar respectievelijk tot 600 of 2.000 mg/kg/dag kregen werd geen carcinogeniteit waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

*400 mg tablet:*

lactosemonohydraat, microkristallijn cellulose, gepregelatineerd maïszetmeel, croscarmellosenatrium en magnesiumstearaat.

*600 mg tablet:*

lactosemonohydraat, microkristallijn cellulose, gepregelatineerd maïszetmeel, crospovidon en magnesiumstearaat.

### Tabletcoating

#### *400 mg tablet:*

Hypromellose (E464), macrogol 400, polysorbaat 80 (E433), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

#### *600 mg tablet:*

Hypromellose (E464), macrogol 400, polysorbaat 80 (E433), titaniumdioxide (E171).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Teveten 600: 3 jaar.

Teveten 400: 2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### *Teveten 400:*

Witte PVC/PCTFE/Al-blisters: 56 tabletten in blister.

#### *Teveten 600:*

Witte PVC/PVDC/Al-blisters: 14 of 28 tabletten in blister.

Witte PVC/PCTFE/Al-blisters: 14 of 28 tabletten in blister.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Niet van toepassing.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teveten 400 is in het register ingeschreven onder RVG 22260.

Teveten 600 is in het register ingeschreven onder RVG 23983.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

*Teveten 400:*

Datum van inschrijving: 6 januari 1998

Datum van laatste hernieuwing: 6 januari 2013

*Teveten 600:*

Datum van inschrijving: 5 november 1999

Datum van laatste hernieuwing: 5 november 2014

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herzieningen betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 21 januari 2025