

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Teveten 600 mg - Filmtabletten**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Eprosartanmesilat entsprechend 600 mg Eprosartan. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 43,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, kapselförmige Filmtabletten mit der Prägung „5046“ auf einer Seite. „5046“.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Eprosartan ist angezeigt zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosierung beträgt 600 mg Eprosartan einmal täglich.

Eine maximale Blutdrucksenkung wird bei den meisten Patienten nach zwei- bis dreiwöchiger Behandlung beobachtet.

Eprosartan kann alleine oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Insbesondere hat die zusätzliche Gabe eines Diuretikums vom Thiazid-Typ wie Hydrochlorothiazid oder eines Kalziumantagonisten wie Nifedipin in retardierter Form einen additiven Effekt mit Eprosartan angezeigt.

Teveten 600 mg kann zusammen mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Die Behandlungsdauer ist nicht begrenzt.

##### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### Dosierung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.3).

##### Dosierung für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) sollte die tägliche Dosis 600 mg nicht übersteigen.

##### Kinder und Jugendliche

Da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen nicht belegt ist, wird die Behandlung von Kindern nicht empfohlen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Eprosartan oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberfunktionsstörungen.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).  
Hämodynamisch signifikante beidseitige Nierenblutgefäßerkrankung oder starke Stenose einer funktionierenden Einzelniere.
- Die gleichzeitige Anwendung von Teveten 600 mg mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Leberfunktionsstörungen

Wenn Eprosartan bei Patienten mit milder bis mäßiger Leberinsuffizienz angewendet wird, ist besondere Vorsicht geboten, da für diese Patientenpopulation nur begrenzte Erfahrungen vorliegen.

#### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\geq$  30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder bei Dialysepatienten.

#### Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängige Patienten (siehe Abschnitt 4.3)

Bei einigen Patienten, deren Nierenfunktion von der kontinuierlichen immanenten Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation: Klasse IV), beidseitiger Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose einer Einzelniere), bestehen unter der Behandlung mit ACE-Hemmern Risiken für die Entwicklung einer Oligurie und/oder progressiven Azotämie sowie in seltenen Fällen eines akuten Nierenversagens. Diese Ereignisse treten eher bei Patienten auf, die gleichzeitig mit einem Diuretikum behandelt werden. Für Angiotensin-II-Rezeptorblocker, wie z.B. Eprosartan, liegen derzeit keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen vor, um festzustellen, ob für dieserart anfällige Patienten ein gleiches Risiko für die Entwicklung von Beeinträchtigungen der Nierenfunktion besteht. Wenn Eprosartan bei Patienten mit Niereninsuffizienz angewendet wird, sollte die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung und dann in regelmäßigen Abständen während der Dauer der Behandlung überprüft werden. Bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion, sollte die Behandlung mit Eprosartan überdacht werden.

Die im Folgenden genannten Vorsichtsmaßnahmen basieren auf Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln dieser Klasse sowie ACE-Hemmern:

#### Hyperkaliämie

Während der Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Auswirkungen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System haben, kann eine Hyperkaliämie auftreten, besonders bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung und/oder Herzinsuffizienz. Entsprechende Kontrollen der Serum-Kaliumspiegel werden daher bei Risikopatienten empfohlen.

Auf Grund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen (z.B. Heparin, Trimethoprim-haltige Arzneimittel), zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen. Diese Mittel sollten daher nur mit Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Teveten angewendet werden.

### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

### Primärer Hyperaldosteronismus

Es wird nicht empfohlen, Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus mit Eprosartan zu behandeln.

### Hypotonie

Bei Patienten mit schwerem Volumen- und/oder Salzverlust (z.B. bei hochdosierter Diuretikatherapie) kann eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Volumen- und/oder Natriumdefizit ist vor Beginn der Behandlung auszugleichen.

### Koronare Herzkrankheit

Die Erfahrung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist begrenzt.

### Aorten- und Mitralklappenstenose / hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sollte Eprosartan bei Patienten mit Aorten- und Mitralklappenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

### Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation vor.

### Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Eprosartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

### Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor Blocker sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor Blockern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor Blockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

### Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie schon bei Angiotensin-Converting-Enzymhemmern beobachtet, haben Eprosartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor Blocker bei schwarzhäutigen Menschen scheinbar einen geringeren blutdrucksenkenden Effekt im Vergleich zu nicht-schwarzhäutigen

Menschen. Dies beruht möglicherweise auf einer höheren Prävalenz niedriger Renin-Spiegel bei der schwarzen hypertensiven Bevölkerung.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da in placebo-kontrollierten klinischen Studien eine signifikante Erhöhung der Serum-Kalium-Konzentration beobachtet wurde, sowie auf Grund von Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen (z.B. Heparin, Trimethoprim-haltige Arzneimittel), zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Die blutdrucksenkende Wirkung kann durch andere Antihypertensiva verstärkt werden.

Toxizität und ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration wurden unter gleichzeitiger Therapie von Lithiumpräparaten mit ACE-Hemmern berichtet. Ein solcher Effekt ist nach Anwendung von Eprosartan nicht auszuschließen und daher wird bei gleichzeitiger Verabreichung die sorgfältige Beobachtung der Lithiumspiegel empfohlen.

*In vitro* konnte gezeigt werden, dass Eprosartan die humanen Cytochrom P450 Enzyme CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E und 3A nicht hemmt.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor Blockern und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko für die Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich einem möglichen akuten Nierenversagen und einem Anstieg der Serum-Kalium-Spiegel, besonders bei Patienten mit bestehender schwachen Nierenfunktion. Speziell bei älteren Patienten sollte die Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten ausreichend hydratisiert sein und die Kontrolle der Nierenfunktion ist zu Beginn einer Kombinationsbehandlung und danach in periodischen Abständen in Erwägung zu ziehen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Losartan mit dem NSAID Indometacin führte zu einer Abschwächung der Wirksamkeit des Angiotensin-II-Rezeptor Blockers; ein Klasseneffekt kann nicht ausgeschlossen werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor Blockern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor Blockern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten

Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl es zu Angiotensin-II-Rezeptor Blockern keine kontrollierten epidemiologischen Daten gibt, könnte ein ähnliches Risiko für diese Wirkstoffklasse existieren. Bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor Blockern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor Blockern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen. Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor Blockern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hervorrufen kann (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor Blockern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter Eprosartan eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Teveten in der Stillzeit vorliegen, wird Teveten nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Der Einfluss von Eprosartan auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen wurde nicht untersucht, allerdings ist auf Basis der pharmakodynamischen Eigenschaften ein Einfluss von Eprosartan unwahrscheinlich. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass unter einer Hypertoniebehandlung gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von mit Eprosartan behandelten Patienten waren Kopfschmerzen und unspezifische gastrointestinale Beschwerden, die bei ca. 11% bzw. 8 % der Patienten auftraten.

#### **NEBENWIRKUNGEN VON MIT EPROSARTAN BEHANDELTEN PATIENTEN AUS KLINISCHEN STUDIEN (n = 2.316)**

<b>MedDRA Systemorganklassen</b>	<b>Sehr häufig ≥1/10</b>	<b>Häufig ≥1/100 bis &lt;1/10</b>	<b>Gelegentlich ≥1/1.000 bis &lt;1/100</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Überempfindlichkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen*	Schwindel*	
<b>Gefäßerkrankungen</b>			Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Rhinitis	

<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Allergische Hautreaktionen (z.B. Rash, Pruritus)	Angioödem*
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Unspezifische gastrointestinale Beschwerden (z.B. Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen)	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Asthenie	

\* Trat nicht in höherer Frequenz auf als unter Placebo.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wurde über Fälle von intestinalen Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzlich zu diesen, in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Wirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen seit Markteinführung von Eprosartan beschrieben. Eine Häufigkeit kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden (nicht bekannt).

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Gestörte Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen bei Risikopatienten (z.B.: Nierenarterienstenose).

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Arthralgie

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Es liegen Einzelfallberichte seit Markteinführung vor, wonach Dosen von bis zu 12.000 mg eingenommen wurden. Die meisten Patienten berichteten keine Symptome. In einem Fall kam es nach Einnahme von 12.000 mg Eprosartan zu einem Kreislaufkollaps. Der Patient erholte sich vollständig. Die wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung dürfte das Auftreten einer Hypotonie sein. Sollte eine symptomatische Hypotonie auftreten, ist eine unterstützende Behandlung einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eprosartan, ATC-Code: C09CA02.

Eprosartan ist ein synthetischer, oral aktiver Angiotensin-II-Rezeptor Blocker ohne biphenylische oder Tetrazolstruktur.

Angiotensin II ist ein potenter Vasokonstriktor sowie das primär wirksame Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der Hypertonie. Eprosartan antagonisierte bei Probanden die Wirkung von Angiotensin II auf den Blutdruck, den renalen Blutfluss und die Aldosteronsekretion. Die Blutdrucksenkung bleibt über eine Zeit von 24 Stunden ohne Auftreten einer "First-Dose"-bedingten orthostatischen Hypotonie oder Reflextachykardie erhalten. Ein Abbruch der Behandlung mit Eprosartan führt nicht zu einem schlagartigen Anstieg des Blutdrucks (Rebound).

Eprosartan wurde an Patienten mit leichter bis mittelschwerer (diastolischer Blutdruck im Sitzen  $\geq 95$  mm Hg bis  $< 115$  mm Hg) und schwerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck im Sitzen  $\geq 115$  mm Hg bis  $\leq 125$  mm Hg) geprüft.

In klinischen Studien haben sich Dosierungen bis zu 1200 mg täglich über 8 Wochen als wirksam erwiesen, wobei über keine offensichtliche Beziehung zwischen der Dosis und der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse berichtet wurde.

Bei Hypertoniepatienten ging die Blutdrucksenkung nicht mit einer Änderung der Herzfrequenz einher.

In der MOSES-Studie (Morbidität und Mortalität nach Schlaganfall, Eprosartan im Vergleich zu Nitrendipin in der Sekundärprävention) wurden 1.405 Patienten mit Hypertonie, die zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese aufwiesen, mit Eprosartan oder mit Nitrendipin behandelt. In der Eprosartan-Gruppe erhielten 78% der Patienten 600 mg einmal täglich, 12% erhielten bis zu 800 mg pro Tag. In der Nitrendipin-Gruppe erhielten 47% 10 mg und 42% 20 mg täglich (11% bis zu 40 mg) in einem offenen, Beobachter-verblindeten, randomisierten, prospektiven Design. Der primäre kombinierte Endpunkt umfasste die Gesamtmortalität, zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, PRIND, Schlaganfall) und kardiovaskuläre Ereignisse (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Pulmonalembolie und tödliche Herzrhythmusstörungen) einschließlich wiederholter Ereignisse. Die Blutdruckzielwerte wurden in beiden Therapiearmen gut erreicht und über den Studienverlauf erhalten. Der primäre Endpunkt zeigte ein signifikant besseres Ergebnis in der Eprosartan-Gruppe (Risikoreduktion um 21%). In der Analyse der Erstereignisse betrug die numerische Risikoreduktion 12% für zerebrovaskuläre und 30% für kardiovaskuläre Endpunkte. Diese Ergebnisse wurden vorwiegend durch eine Senkung der Inzidenzen von TIA/PRIND, instabiler Angina pectoris und Herzinsuffizienz erreicht. Die Gesamtmortalität war numerisch zu Gunsten von Nitrendipin; in der Eprosartan-Gruppe starben 57 von 681 Patienten versus 52 von 671 Patienten in der Nitrendipin-Gruppe (HR 1,07; 95% CI 0,73-1,56;  $p=0,725$ ). Tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt ereignete sich bei 18 vs. 20, Schlaganfall bei 36 vs. 42 Patienten, d.h. numerisch zu Gunsten von Eprosartan. Bezüglich des primären Endpunktes schien die Wirkung von Eprosartan bei Patienten, die keine Betablocker erhielten, deutlicher zu sein.

Eprosartan beeinträchtigt nicht die autoregulatorischen Mechanismen der Niere. Bei gesunden männlichen Erwachsenen bewirkte Eprosartan eine Erhöhung des mittleren effektiven renalen Plasmaflusses. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie oder mit

Niereninsuffizienz hat Eprosartan keine ungünstigen Wirkungen auf die Nierenfunktion. Eprosartan verringert nicht die glomeruläre Filtrationsrate bei gesunden Männern, bei Patienten mit essentieller Hypertonie oder mit verschieden stark ausgeprägter Niereninsuffizienz. Eprosartan zeigt eine natriuretische Wirkung bei Probanden unter salzarmer Diät. Eprosartan kann bei Patienten mit essentieller Hypertonie und solchen mit verschieden stark ausgeprägter Niereninsuffizienz sicher angewendet werden, eine Natriumretention oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion tritt nicht auf.

Eprosartan beeinflusst die Harnsäureausscheidung im Urin nicht signifikant.

Eprosartan verstärkt nicht durch Bradykinin verursachte (ACE vermittelte) Wirkungen, wie zum Beispiel Husten. In einer Studie, die speziell angelegt wurde, die Hustenhäufigkeit bei Patienten unter Eprosartan und einem ACE-Hemmer zu vergleichen, trat trockener Dauerhusten bei den mit Eprosartan behandelten Patienten (1,5%) signifikant seltener ( $p < 0,05$ ) auf als bei den mit einem ACE-Inhibitor behandelten Patienten (5,4%). In einer weiteren Studie zur Feststellung der Hustenhäufigkeit an Patienten, bei denen vorher unter ACE-Hemmern Husten aufgetreten war, lag die Häufigkeit persistierenden trockenen Hustens unter Eprosartan bei 2,6%, unter Placebo bei 2,7% und unter einem ACE-Hemmer bei 25% ( $p < 0,01$ , Eprosartan vs. ACE-Hemmer).

In drei klinischen Studien ( $n=791$ ) erwies sich die blutdrucksenkende Wirkung von Eprosartan als mindestens ebenso gut wie die des ACE-Inhibitors Enalapril, wobei eine Vergleichsstudie von Eprosartan gegenüber Enalapril an schwer hypertensiven Patienten eine signifikant bessere Senkung des systolischen Blutdrucks, gemessen im Sitzen und Stehen, zeigte.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg Eprosartan beträgt etwa 13% auf Grund einer begrenzten oralen Resorption. Maximale Eprosartan-Plasmakonzentrationen treten 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe im nüchternen Zustand auf. Die Plasmaspiegel sind im Bereich von 100 mg bis 200 mg proportional zur Dosis, aber unterproportional für Dosen von 400 mg und 800 mg. Nach oraler Verabreichung beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit von Eprosartan im Allgemeinen 5 bis 9 Stunden. Nach Langzeiteinnahme von Eprosartan kam es zu keiner signifikanten Akkumulation. Die Einnahme von Eprosartan zusammen mit einer Mahlzeit verzögert die Resorption geringfügig, was sich an kleinen, klinisch nicht relevanten Änderungen (< 25%) bei den Werten für den maximalen Plasmaspiegel ( $C_{max}$ ) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) zeigt.

Die Plasmaproteinbindung von Eprosartan ist hoch (etwa 98%) und innerhalb des mit therapeutischer Dosierung erreichten Konzentrationsbereiches konstant. Der Grad der Plasmaproteinbindung wird durch Geschlecht, Alter, Leberfunktionsstörungen oder geringfügig bis mäßig schwere Nierenschädigung nicht beeinflusst. An einer kleinen Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde jedoch eine Verringerung der Proteinbindung nachgewiesen.

Nach intravenöser Gabe von [ $^{14}C$ ]-Eprosartan wurden etwa 61% der Radioaktivität in den Faeces und etwa 37% im Urin wiedergefunden. Nach oraler Applikation von [ $^{14}C$ ]-Eprosartan wurden etwa 90% der Radioaktivität in den Faeces und etwa 7% im Urin wiedergefunden.

Nach oraler und intravenöser Gabe von [ $^{14}C$ ]-Eprosartan an Probanden wurde als Arzneimittel-verwandte Substanz lediglich Eprosartan selbst im Plasma und in den Faeces gefunden. Im Urin wurden ungefähr 20% der Radioaktivität in Form eines Acylglucuronids des Eprosartans ausgeschieden, die restlichen 80% waren Eprosartan in unveränderter Form.

Das Verteilungsvolumen von Eprosartan beträgt etwa 13 Liter, die Gesamt-Plasmaclearance etwa 130 ml/min. Biliäre und renale Sekretion tragen zur Elimination von Eprosartan bei.

Sowohl die AUC- als auch die  $C_{max}$ -Werte von Eprosartan sind bei älteren Patienten erhöht (im Durchschnitt um etwa das Zweifache), eine Dosisanpassung ist allerdings nicht erforderlich.

Nach Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Eprosartan sind die AUC-Werte von Eprosartan (nicht jedoch die  $C_{max}$ -Werte) bei Patienten mit Leberschädigung im Durchschnitt um etwa 40% erhöht.

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion lagen die mittleren AUC- und  $C_{max}$ -Werte bei Patienten mit mäßig schwerer Nierenschädigung (Creatinin-Clearance: 30 - 59 ml/min) um etwa 30%, bei einer kleinen Zahl von schwer nierengeschädigten Patienten (Creatinin-Clearance: 5 - 29 ml/min) um etwa 50% höher, und um etwa 60% bei Dialysepatienten.

Es gibt keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Pharmakokinetik von Eprosartan.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Allgemeine Toxizität

#### Akute Toxizität

Bei Dosierungen bis zu 3000 mg/kg KG bei Ratten und Mäusen und bei Dosierungen bis zu 1000 mg/kg KG bei Hunden wurde keine Mortalität beobachtet.

### Chronische Toxizität

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität rief Eprosartan bei Ratten (bei oraler Applikation von Dosierungen von bis zu 1000 mg/kg KG/Tag über bis zu 6 Monate) keine toxischen Wirkungen hervor. Bei Hunden führte Eprosartan ab Dosierungen von 30 mg/kg KG/Tag und mehr nach oraler Applikation bis zu sechs Monaten zu einer Abnahme der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), die sich jedoch nach einem Jahr trotz fortgesetzter Behandlung normalisierten.

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei einer Dosierung von 10 mg/kg KG pro Tag zeigte Eprosartan bei trächtigen Kaninchen nur im Spätstadium der Gravidität maternale und foetale Mortalität. Bei täglich

3 mg/kg KG wurde eine maternale, aber keine foetale Toxizität beobachtet.

### Genotoxizität

In einer Reihe von *in vitro*- und *in vivo*-Tests wurden keine Anzeichen für eine Genotoxizität gefunden.

### Kanzerogenität

Bei Ratten und Mäusen, denen 2 Jahre lang täglich bis zu 600 bzw. 2000 mg/kg KG verabreicht wurden, wurden keine Anzeichen für eine Karzinogenität gefunden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Magnesiumstearat und gereinigtes Wasser.

#### Filmüberzug

Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 400 und Polysorbat 80 (E433).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer PVC/PCTFE/Al oder PVC/PVDC/Al Durchdrückpackungen zu 14, 28, 56, 98 und 280 (10 x 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN  
Irland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-23401

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Dezember 1999  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Mai 2007

**10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2025

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig

*Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: 28 Stück*