

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teveten, 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab eprosartaanmesülaati koguses, mis vastab 600 mg eprosartaanile.

INN. *Eprosartanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Kapslikujuline, valge, õhukese polümeerikattega tablett märgistusega „5046” ühel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovituslik annus on 600 mg üks kord ööpäevas, annus võetakse sisse hommikuti.

Maksimaalne vererõhu langus saavutatakse enamusel haigetest 2...3 ravinädalaga.

Eprosartaani võib kasutada ka kombinatsioonis teiste kõrgvererõhutõve ravimitega (nt tiasiiddiureetikumidega). Juhul, kui vajatakse tugevamat vererõhku alandavat toimet võib eprosartaani kombineerida kaltsiumikanalite blokaatoritega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Eprosartaani võib manustada koos toiduga või ilma.

Eakad

Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Kuna puuduvad ravimi efektiivsuse ja ohutuse uuringud lastel, ei ole soovitatav eprosartaani lastele ja noorukitele manustada.

Maksafunktsiooni häire

Maksakahjustusega patsientide kohta on olemas piiratud andmed (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni häire

Mõõduka kuni raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) ei tohi ööpäevane annus ületada 600 mg.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raseduse teine ja kolmas trimester

Hemodünaamiliselt oluline mõlemapoolse neeruarteri stenoos või ühe neeru korral ainsa neeruarteri stenoos.

Raske maksapuudulikkus.

Teveten'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Kui Teveten'i kasutatakse kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel, tuleb rakendada erilist ettevaatust, sest antud patsiendirühmas on kogemus piiratud.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens \geq 30 ml/min) ei ole annust vaja kohandada. Ettevaatus on soovitatav, kui ravimit kasutatakse patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens < 30 ml/min või kes saavad dialüüsravi.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemist sõltuva neerufunktsiooniga patsiendid

Mõnedel patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pidevast loomulikust toimest (nt raske südamepuudulikkusega (NYHA-klassifikatsiooni järgi: IV klass), kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru neeruarteri stenoosiga patsiendid), esineb ravi jooksul angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriga risk oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia kujunemiseks ja harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkuse arenemiseks. Need tüsistused tekivad väiksema tõenäosusega, kui patsient saab samaaegselt diureetikumravi. Angiotensiin II retseptorite blokaatoritega nagu eprosartaan puudub piisav ravikogemus, et teha kindlaks, kas eelsoodumusega patsientidel on samasugune risk neerufunktsiooni kahjustuse tekkeks. Kui eprosartaani kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, tuleb hinnata neerufunktsiooni enne ravi alustamist eprosartaaniga ja perioodiliste ajavahemike järel ravi jooksul. Kui ravi jooksul täheldatakse neerufunktsiooni halvenemist, tuleb eprosartaanravi vajadust uuesti hinnata.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad.

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Järgnevate ettevaatusabinõude aluseks on ravikogemus teiste sama klassi ravimitega ning samuti AKE inhibiitoritega:

Hüperkaleemia

Ravi jooksul teiste ravimitega, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi, võib tekkida hüperkaleemia, eriti olemasoleva neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse esinemisel. Tekkeriskiga patsientidel on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Teiste reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjutavate ravimite kasutamise kogemuse põhjal võib kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste

kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimite (nt hepariini) samaaegne kasutamine viia kaaliumisisalduse suurenemiseni seerumis ning seetõttu tuleb nende manustamisel koos Teveten'iga rakendada ettevaatust.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei ole soovitatav ravida eprosartaaniga.

Hüpotensioon

Tugeva vedeliku- ja/või soolade defitsiidiga patsientidel (nt suureannuselise diureetikumravi puhul) võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Selline seisund tuleb korrigeerida enne ravi alustamist.

Südame koronaarhaigus

Kogemus südame koronaarhaigusega patsientidel on praegu veel piiratud.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos / hüpertroofilise kardiomiopaatia

Sarnaselt kõigile vasodilataatoritele peab eprosartaani kasutama ettevaatusega aordi- ja mitraalklapi stenoosi või hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel.

Neerusiirdamine

Puudub kogemus patsientidega, kellele on hiljuti siirdatud neer.

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi eprosartaaniga. Rasedust planeerivad patsiendid, kellele osutub ravi eprosartaaniga vajalikuks, tuleb üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil on vastavuses rasedusaegse kasutamisega. Raseduse korral tuleb ravi eprosartaaniga koheselt katkestada ja vajadusel tuleb alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Nagu on täheldatud teiste angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega, on eprosartaani ja teiste angiotensiini antagonistide vererõhku langetav toime nõrgem mustanahalistel inimestel kui mitte-mustanahalistel; võimalik, et põhjuseks on madala reniinisalduse suurem esinemissagedus mustanahaliste hüpertensiivsete patsientide seas.

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eprosartaani puhul ei ole leitud mõju digoksiini farmakokineetikale ja varfariini või gliburiidi (glibenklamiidi) farmakodünaamikale. Samamoodi ei ole leitud, et ranitidiin, ketokonasool või flukonasool omaks mõju eprosartaani farmakokineetikale.

Eprosartaani saab kasutada samaaegselt tiasiiddiureetikumidega (nt hüdroklorotiasiid) ja kaltsiumikanalite blokaatoritega (nt toimeainet aeglaselt vabastav nifedipiin) ilma, et oleks esinenud olulisi kõrvaltoimeid.

Kuna platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes on täheldatud kaaliumi taseme olulist tõusu seerumis, samuti vastavalt kogemusele teiste ravimite kasutamisel, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi, võib kaaliumi sisaldavate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate ja teiste kaaliumi taset seerumis potentsiaalselt suurendavate ravimite (nt hepariini) samaaegne kasutamine viia kaaliumisisalduse suurenemiseni seerumis.

Antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste vererõhku langetavate ravimite kasutamisel.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Liitiumi ja AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on täheldatud liitiumi plasmakontsentratsiooni pöörduvat tõusu ja toksilisust. Kuigi puuduvad kindlad tõendid eprosartaani kohta, on samasugune toime võimalik ka eprosartaani ja liitiumi koosmanustamisel ja seetõttu on eelnimetatud ravimite samaaegsel kasutamisel soovitatav liitiumisisalduse kontroll vereseerumis.

Eprosartaan ei inhibeeri *in vitro* inimese tsütokroom P450 ensüüme CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E ja 3A.

Sarnaselt AKE inhibiitoritele võib angiotensiin II retseptori antagonistide manustamisel koos MSPVA-dega suurenda risk neerufunktsiooni halvenemiseks, eeskätt olemasoleva neerufunktsiooni halvenemisega patsientidel. Kombineeritud ravi tuleb kasutada ettevaatusega, eriti eakate puhul. Patsiente tuleb hoolikalt hüdreerida ning kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasneva ravi alustamist ja edaspidi perioodiliselt.

Losartaani ja MSPVA indometatsiini samaaegne kasutamine viis angiotensiin II antagonistide toime nõrgenemiseni; ei saa välistada ravimiklassile omast toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eprosartaani kasutamine ei ole raseduse esimesel trimestril soovitatav (vt lõik 4.4). Eprosartaani kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistidega ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga.

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdrarnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia).

Kui angiotensiin II retseptori antagonistide on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem, on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Kuna andmed eprosartaani kasutamise kohta imetamise ajal on puudulikud, ei ole eprosartaani kasutamine soovitatav ning eelistatavad on paremini teadaoleva ohutusprofiiliga alternatiivsed ravimid, eriti kui imetatakse vastsündnud või enneaegselt sündinud last.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eprosartaani toimet auto juhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole uuritud kuid sõltuvalt oma farmakodünaamilistest omadustest, ei tohiks eprosartaan mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Siiski peab autot juhtides või masinatega töötades arvestama, et mõnikord võib hüpertensiooni ravi ajal esineda pearinglust või väsimust.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks eprosartaanravi saanud patsientidel on peavalu ja mittespetsiifilised seedetrakti vaevused, mis esinevad vastavalt ligikaudu 11% ja 8% patsientidest.

KÕRVALTOIMETE ESINEMINE EPROSARTAAANRAVI SAANUD PATSIENTIDEL, KES OSALESID KLIINILISTES UURINGUTES (n = 2316)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus*
Närvisüsteemi häired	Peavalu*	Pearinglus*	
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Riniit	
Naha ja nahaaluskoe häired		Allergilised nahareaktsioonid (nt lööve, kihelus)	Angioödeem*
Seedetrakti häired		Mittespetsiifilised seedetrakti vaevused (nt iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia	

* Ei esinenud suurema esinemissagedusega kui platseebo puhul.

Lisaks mainitud kliiniliste uuringute jooksul teatatud kõrvaltoimetele on *turustamisjärgselt* eprosartaani kasutamisel teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mille esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata: neerufunktsiooni kahjustus, sh neerupuudulikkus riskipatsientidel (nt neeruarteri stenoos).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed üleannustamiste kohta inimestel on piiratud. Turuletulekujärgselt on teatatud üksikjuhtudest, kus neelati alla kuni 12000 mg suuruseid annuseid. Enamuse patsientide korral sümptomitest ei teatatud. Ühel patsiendil tekkis pärast 12000 mg eprosartaani allaneelamist tsirkulatoorne kollaps. Patsient paranes täielikult. Kõige tõenäolisem üleannustamise tunnus on hüpotensioon. Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel tuleb rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II retseptorite antagonist;
ATC kood: C09CA02

Eprosartaan on tugevatoimeline, mittepeptiid, suukaudselt toimiv mittebifenüül mittetetrasool angiotensiin II retseptori antagonist, mis seondub valikuliselt AT₁-retseptoriga. Angiotensiin II on tugev vasokonstriktor ja primaarselt aktiivne hormoon reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemis, millel on oluline osa hüpertensiooni patofüsioloogias. Angiotensiin II seondub AT₁-retseptoriga mitmetes kudedes (veresoonte silelihaskude, neerupealised, neerud, süda), esile kutsudes tähtsaid bioloogilisi toimeid nagu vasokonstriksiooni, naatriumi retensiooni ja aldosterooni vabanemist. Hiljuti avastati, et angiotensiin II on seotud ka südame ja veresoonte hüpertroofiaga, kuna mõjutab südamelihase ja silelihasrakkude kasvu.

Eprosartaan muutis tervetel vabatahtlikel angiotensiin II toime vererõhule, neeruvereringele ja aldosterooni sekretsioonile vastupidiseks. Püsiv kontroll vererõhu üle säilis 24 tunni vältel, ilma et oleks tekkinud esimese annuse järgset posturaalset hüpotensiooni. Kõrge vererõhuga haigetel ei põhjusta eprosartaanravi katkestamine kiiret vererõhu tõusu.

Vererõhu alanemisel ei ole hüpertooniahaigetel täheldatud südame löögisageduse muutust.

Eprosartaan ei mõjuta triglütseriidide, üldkolesterooli ega ka LDL kolesterooli (madala tihedusega lipoproteiinide) plasmakontsentratsiooni. Eprosartaan ei mõjuta ka veresuhkru taset.

MOSES-uuringus (insuldijärgne haigestumus ja suremus; eprosartaani võrdlus nitrendipiiniga sekundaarpreventsioonis) osalenud 1405 varasema tserebrovaskulaarse haigusjuhuga hüpertensiivsel patsiendil näitas eprosartaan oluliselt paremat sekundaarpreventsiooni soovimatute kliiniliste tulemuste osas kui nitrendipiin (mis valiti võrdlusravimiks seoses SystEur uuringus täheldatud riski olulise vähenemisega 42% platseeboga võrreldes). MOSES-uuringus saavutati eprosartaaniga ravitud patsientidel esmase liitulemusnäitaja (suremus mistahes põhjusel, fataalsed ja mittefataalsed kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed haigusjuhtumid) riski 21% võrra suurem langus, tserebrovaskulaarse tulemusnäitaja risk langes 25% ja esmase kardiovaskulaarse tulemusnäitaja risk 30%. Kõikide kasulike tulemuste erinevus nitrendipiiniga saavutatuist oli statistiliselt oluline. Vererõhu sihtväärtused saavutati mõlemas ravihaaras ja püsisid kogu uuringu vältel, viidates eprosartaani kasulikule toimele, mis ületab vererõhu langusest tulenevat.

Eprosartaan ei mõjuta neerude autoregulatsiooni mehhanisme. Tervetel täiskasvanud meestel suureneb neerudes eprosartaani mõjul keskmine plasmavoolutus. Eprosartaan ei vähenda glomerulaarfiltratsiooni tervetel meestel, hüpertooniahaigetel ega erineva raskusastmega neerupuudulikkusega patsientidel. Soolavaesel dieedil isikutel avaldab eprosartaan naatriumi väljavaiivat toimet. Seega võib eprosartaani kasutada essentsiaalse hüpertensiooni ja erinevate raskusastmetega neerupuudulikkuse korral, ilma et tekiks naatriumi retensiooni või halveneks neerufunktsioon.

Eprosartaanil ei ole märkimisväärset mõju kusihappe ekskretsioonile.

Eprosartaan ei potentseeri bradükiniiniga (AKE vahendatud) seotud toimeid nagu näiteks köha. Uuringus, mis oli spetsiaalselt läbi viidud eprosartaanravi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorravi saavate patsientide võrdluseks köha esinemissageduse määramiseks, oli kuiva püsiva köha esinemissagedus eprosartaanravi korral (1,5%) oluliselt madalam ($p < 0,05$) kui jälgitud patsientidel, keda raviti angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga (5,4%). Edasises uuringus, mis viidi läbi köha esinemissageduse määramiseks neil patsientidel, kellel oli varem esinenud köha angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorravi käigus, oli kuiva püsiva köha esinemissagedus eprosartaani korral 2,7%, platseebo korral 2,5% ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori korral 25%.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET ehk *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* ja VA NEPHRON-D ehk *The Veterans Affairs*

Nephropathy in Diabetes) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub eprosartaan osaliselt. Pärast ühekordset 300 mg suu kaudu manustamist on biosaadavus 13%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1...2 t pärast suukaudset manustamist. Plasmakontsentratsioon suureneb 100...200 mg manustamisel proportsionaalselt annusega, kuid 400 ja 800 mg manustamisel suureneb plasmakontsentratsioon mitteproportsionaalselt (vähem). Eprosartaani eliminatsiooni poolväärtusaeg suukaudsel manustamisel on 5...9 tundi. Eprosartaan ei kumuleeru pideva kasutamise korral olulisel määral. Toiduga koosmanustamisel aeglustub eprosartaani imendumine ning maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC näitajad muutuvad vähesel määral (<25%), mis ei oma kliinilist tähtsust.

Raviannusega saavutatud plasmakontsentratsiooni korral on seotus plasmavalkudega kõrge (ligikaudu 98%) ja püsiv. Plasmavalkudega seotuse ulatus ei sõltu soost, vanusest, maksafunktsiooni häiretest, kerge-keskmise raskusega neerukahjustusest, kuid on vähenenud üksikutel raske neerupuudulikkusega haigetel.

Pärast ¹⁴C-ga märgistatud eprosartaani suukaudset ja veenisest manustamist oli eprosartaan ainus ühend, mida leiti plasmast ja väljaheitest. Uriinis andis ligikaudu 20% radioaktiivsusest eprosartaani atsüülglikuroniid ja ülejäänud 80% eprosartaanist eritus muutumatul kujul.

Eprosartaani jaotusruumala on ligikaudu 13 liitrit. Üldine plasmakliirens on 130 ml/min. Biliaarne ja renaalne ekskretsioon aitavad kaasa eprosartaani eliminatsioonile. Pärast [¹⁴C]eprosartaani intravenoosset manustamist avastati 61% radioaktiivsusest väljaheitest ja 37% uriinist. [¹⁴C]eprosartaani suukaudse manustamise järgselt mõõdeti 90% radioaktiivsusest väljaheitest ja 7% uriinist.

Vanuritel suurenevad nii AUC kui C_{max} näitajad (keskmiselt ligikaudu 2 korda), kuid see ei nõua annuste muutmist.

Maksafunktsiooni häire korral suureneb eprosartaani AUC väärtus (C_{max} ei muutu) keskmiselt 40%.

Mõõduka neerupuudulikkuse korral (kreatiini kliirens 30...59 ml/min) on maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC näitajad ligikaudu 30% kõrgemad, raske neerupuudulikkuse korral (kreatiini kliirens 5...29 ml/min) ligikaudu 50% kõrgemad ja dialüüsitavatel patsientidel ligikaudu

60% kõrgemad võrreldes normaalse neerufunktsiooniga. Annuse muutmine nendel juhtudel ei ole vajalik.

Eprosartaani farmakokineetilised näitajad meestel ja naistel on ühesugused.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Eprosartaani suukaudsel manustamisel annustes kuni 1000 mg/kg päevas 6 kuu jooksul rottidele ja 1 aasta vältel koertele ei ilmnenud toksilisuse tunnuseid.

Reproduktiooni- ja arengutoksilisus

Tiinutel küülikutel põhjustas eprosartaan emaslooma ja loote surma annuses 10 mg/kg päevas ainult tiinuse hilises faasis ja seda arvatavasti toime tõttu reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemile. Toksilisus emasloomale kuid mitte lootele avaldus annuses 3 mg/kg päevas.

Genotoksilisus

Mõju pärilikkusele ei ole leitud *in vitro* ega *in vivo* uuringutes.

Kartsinogeensus

Rottidele ja hiirtele manustatud annused kuni 600 või 2000 mg/kg päevas 2 aasta jooksul ei avaldanud kartsinogeenset mõju.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat,
Mikrokristalne tselluloos,
Eelželatiniseerituditärklis,
Krospovidoon,
Magneesiumstearaat,
Puhastatud vesi.

Tableti kate.

Hüpromelloos (E464),
Makrogool 400,
Polüsorbaat 80 (E433),
Titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged PVC/PCTFE/Al blistrid või PCV/PVDC/Al blistrid.
14, 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BGP Products B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

370301

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.12.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015