

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teveten® Mono 600 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 600 mg Eprosartan als Eprosartanmesilat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Eprosartan ist angezeigt zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 allein oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Insbesondere hat die zusätzliche Gabe eines Diuretikums vom Thiazid-Typ wie Hydrochlorothiazid oder eines Calciumantagonisten wie Nifedipin in retardierter Form einen additiven Effekt zu Eprosartan gezeigt.

Die Dauer der Behandlung 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

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wird die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Teveten Mono 600 mg nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Eprosartan kann zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

- Hämodynamisch signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder schwere Stenose einer einzelnen funktionsfähigen Niere.

- 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

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzte Erfahrungen vor, daher erfordert die Anwendung von Eprosartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung besondere Sorgfalt.

#### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder bei Dialysepatienten.

#### Patienten, die vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängig sind

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der anhaltend intrinsischen Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz [NYHA-Klassifikation: Klasse IV], bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose einer einzelnen funktionsfähigen Niere), besteht unter der Behandlung mit ACE-Hemmern das Risiko, eine Oligurie und/oder progressive Azotämie sowie in seltenen Fällen ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit solcher Ereignisse ist erhöht bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Diuretikum behandelt werden. Es liegen keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT1)-Antagonisten wie Eprosartan vor, um eine Aussage darüber zu treffen, ob bei dafür anfälligen Patienten ein ähnliches Risiko für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung besteht. Wird Eprosartan bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet, sollte die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung und dann in regelmäßigen Abständen während der gesamten Behandlungsdauer überprüft werden. Bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion sollte die Therapie mit Eprosartan überdacht werden.

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

#### Hyperkaliämie

Während der Behandlung mit Arzneimitteln, die Auswirkungen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System haben, kann eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei vorliegenden Nierenfunktionsstörungen und/oder Herzinsuffizienz.

Entsprechende Kontrollen des Serumkaliums bei Risikopatienten werden empfohlen.

Aufgrund 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), zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Diese sollten daher nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Eprosartan 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

Eine Behandlung von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus mit Eprosartan wird nicht empfohlen.

#### Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie kann bei Patienten mit schwerem Volumen- und/oder Salzverlust vorkommen (z.B. bei hochdosierter Diuretika-Therapie). Ein Volumen- oder Salzdefizit ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

#### Koronare Herzkrankheit

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor.

#### Aorten-bzw. Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

#### Nierentransplantation

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

#### Schwangerschaft

Eine Behandlung mit AIIAs sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIAs unverzüglich zu beenden und,

wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei ACE-Hemmern beobachtet, senken Eprosartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT1)-Antagonisten den Blutdruck bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe offenbar weniger effektiv als bei Menschen mit nicht-schwarzer Hautfarbe, vermutlich weil bei der schwarzen Bevölkerung mit Hypertonie häufiger ein niedriger Renin-Spiegel vorliegt.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Teveten Mono 600 mg nicht einnehmen.

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

Da in placebokontrollierten klinischen Studien eine signifikante Erhöhung der Serumkaliumkonzentration beobachtet wurde und basierend auf Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, könnte die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen (z.B. Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums 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 Gabe anderer blutdrucksenkender Mittel verstärkt werden.

Toxizität und ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration wurden unter gleichzeitiger Therapie von Lithiumpräparaten mit ACE-Hemmern berichtet. Da ein ähnlicher Effekt unter der Behandlung mit Eprosartan nicht ausgeschlossen werden kann, wird eine sorgfältige Kontrolle des Lithiumspiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Eprosartan empfohlen.

In vitro konnte gezeigt werden, dass Eprosartan die humanen 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(Typ AT1)-Antagonisten und NSARs das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, und für eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels, insbesondere bei Patienten mit bereits beeinträchtigter Nierenfunktion, erhöhen. Bei

kombinierter Gabe ist Vorsicht geboten, insbesondere bei älteren Patienten. Bei den Patienten ist auf einen ausreichenden Flüssigkeitshaushalt zu achten, und es sollte in Betracht gezogen werden, die Nierenfunktion nach Einleitung der kombinierten Therapie und im weiteren Therapieverlauf in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

Die kombinierte Anwendung von Losartan und dem NSAR Indometacin führte zu einer Verringerung der Wirksamkeit des Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT1)-Antagonisten; ein Klasseneffekt kann nicht ausgeschlossen werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 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. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT1)-Antagonisten (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Therapie mit AIIRAs nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

##### Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Teveten 600 mg in der Stillzeit vorliegen, wird Teveten 600 mg nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten 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 ist nicht untersucht worden, auf Basis der pharmakodynamischen Eigenschaften ist ein Einfluss von Eprosartan allerdings unwahrscheinlich. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass unter einer Bluthochdruckbehandlung gelegentlich Schwindel und Müdigkeit auftreten können.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die mit Eprosartan behandelt werden, sind Kopfschmerzen und unspezifische gastrointestinale Beschwerden, die bei ca. 11 bzw. 8 % der Patienten auftreten.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Neben den Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind seit Markteinführung von Eprosartan folgende Nebenwirkungen berichtet worden. Häufigkeitsangaben lassen sich aus den vorhandenen Daten nicht ableiten (nicht bekannt).

#### Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen bei Risikopatienten (z.B. Patienten mit Nierenarterienstenose)

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Beim Menschen liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung vor. Es gibt Einzelfallberichte nach der Markteinführung, in denen Dosen bis zu 12000 mg eingenommen wurden. Bei den meisten Patienten wurden keine Symptome beobachtet. Eine Person erlitt nach Einnahme von 12000 mg Eprosartan einen Kreislaufkollaps, von dem sie sich vollständig erholte. Die wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung dürfte das Auftreten einer Hypotonie sein. Sollten Symptome einer Hypotonie auftreten, ist eine unterstützende Behandlung einzuleiten.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eprosartan, ATC-Code: C09CA02.

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN BEI TEILNEHMERN KLINISCHER PRÜFUNGEN, DIE MIT EPROSARTAN BEHANDELT WURDEN (n = 2316)

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*	Schwindel*	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Hautreaktionen (z. B. Rash, Pruritus)	Angioödem*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		unspezifische gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	

\*Inzidenz nicht höher als unter Placebo.

Eprosartan ist ein synthetischer, oral aktiver Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist ohne eine Biphenyl- bzw. Tetrazolstruktur.

Angiotensin II spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks. Es ist das wichtigste Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und bewirkt eine Vasokonstriktion.

Eprosartan antagonisierte bei Probanden die Wirkung von Angiotensin II auf den Blutdruck, den renalen Blutfluss und die Aldosteronsekretion. Die Blutdrucksenkung bleibt in einer anhaltenden und gleichmäßigen Weise über eine Zeit von 24 Stunden ohne Auftreten einer orthostatischen Dysregulation oder Reflextachykardie erhalten. Ein Abbruch der Behandlung mit Eprosartan führt nicht zu einem schlagartigen Anstieg des Blutdrucks (Rebound).

Eprosartan wurde an Patienten mit leichtem bis mittelschwerem (diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 95 mmHg und < 115 mmHg) und schwerem Bluthochdruck (diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 115 mmHg und ≤ 125 mmHg) 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 Bluthochdruckpatienten ging die Blutdrucksenkung nicht mit einer Änderung der Herzfrequenz einher.

In der MOSES-Studie (**M**ortalität und **M**orbidität nach **S**chlaganfall, **E**prosartan im Vergleich zu Nitrendipin in der **S**ekundärprävention) wurden 1405 Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese mit Eprosartan oder Nitrendipin behandelt. In der Eprosartan-Gruppe erhielten

78 % der Patienten 600 mg einmal täglich und 12 % bis zu 800 mg täglich; in der Nitrendipin-Gruppe erhielten 47 % 10 mg und 42 % 20 mg täglich (11 % bis zu 40 mg) in einem prospektiven, offenen Studiendesign mit verblindeter Endpunktanalyse. Der primäre kombinierte Endpunkt umfasste Gesamtmortalität, zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, PRIND, Schlaganfall) und kardiovaskuläre Ereignisse (akutes Koronarsyndrom, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Lungenembolie und tödliche Arrhythmien) einschließlich wiederholter Ereignisse. Die Blutdruckzielwerte wurden in beiden Studienarmen sehr gut erreicht und blieben während der gesamten Studie gewahrt. Für den primären Endpunkt zeigte sich unter Eprosartan ein signifikant besseres Ergebnis (Risikoreduktion um 21 %). Die Analyse der Erstereignisse ergab eine numerische Risikoreduktion um 12 % für die zerebrovaskulären und um 30 % für die kardiovaskulären Endpunkte. Diese Ergebnisse werden vor allem gestützt durch eine verminderte Inzidenz von TIA/PRIND, akutem Koronarsyndrom und Herzinsuffizienz. Die Gesamtmortalität fiel zahlenmäßig bei Nitrendipin günstiger aus. In der Eprosartan-Gruppe verstarben 57 von 681 Patienten gegenüber 52 von 671 Patienten unter Nitrendipin (HR 1,07; 95 %-KI 0,73–1,56; p = 0,725). Tödliche und nichttödliche Herzinfarkte traten bei 18 vs. 20 und Schlaganfälle bei 36 vs. 42 Patienten auf, also zahlenmäßig günstiger unter Eprosartan. Die Eprosartan-Effekte auf den primären Endpunkt zeigten sich deutlicher bei Patienten ohne Betablocker-Begleitmedikation.

Eprosartan beeinträchtigt die autoregulatorischen Mechanismen der Niere nicht. Eine Erhöhung des mittleren effektiven renalen Plasmaflusses durch Eprosartan wurde bei gesunden Männern gezeigt. Eprosartan zeigte keine ungünstigen Wirkungen auf die

Nierenfunktion bei Patienten mit essentieller Hypertonie oder mit Niereninsuffizienz. Eprosartan verringert nicht die glomeruläre Filtrationsrate bei gesunden Männern, bei Patienten mit essentieller Hypertonie oder mit verschiedenen stark ausgeprägter Niereninsuffizienz. Es zeigt eine natriuretische Wirkung bei Probanden unter salz- armer Diät. Eprosartan kann von Patienten mit essentieller Hypertonie und von Patienten mit verschiedenen stark ausgeprägter Niereninsuffizienz eingenommen werden, ohne dass mit einer Natriumretention oder einer Verschlechterung der Nierenfunktion gerechnet werden muss.

Eprosartan beeinflusst die Harnsäureausscheidung im Urin nicht signifikant.

Eprosartan verstärkt keine Bradykinin-verursachten (ACE-vermittelten) Wirkungen, wie z. B. Husten. In einer Studie, die speziell zu dem Zweck entworfen wurde, die Hustenhäufigkeit bei Patienten unter Eprosartan und einem ACE-Hemmer zu vergleichen, trat trockener Dauerhusten bei den mit Eprosartan behandelten Patienten signifikant (p < 0,05) seltener (1,5 %) als bei den mit einem ACE-Hemmer behandelten Patienten (5,4 %) auf. In einer weiteren Studie, in der die Hustenhäufigkeit bei Patienten, bei denen vorher unter ACE-Hemmern Husten auftrat, untersucht wurde, lag die Häufigkeit persistierender trockenen Hustens unter Eprosartan bei 2,6 %, unter Placebo bei 2,7 % und unter einem ACE-Hemmer bei 25,0 % (p < 0,01, Eprosartan vs. ACE-Hemmer).

In drei klinischen Studien (n = 791) erwies sich die blutdrucksenkende Wirkung von Eprosartan als mindestens so gut wie die des ACE-Hemmers Enalapril, wobei eine Studie an Patienten mit schwerer Hypertonie eine signifikant bessere Senkung des systolischen Blutdrucks im Sitzen und Stehen durch Eprosartan gegenüber Enalapril 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 % aufgrund der 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 und im Dosierungsbereich von 400 mg und 800 mg leicht unproportional. Nach oraler Verabreichung beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit von Eprosartan gewöhnlich 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 mit geringfügigen Veränderungen (< 25 %) hinsichtlich maximaler Plasmaspiegel ( $C_{max}$ ) und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC), die klinisch nicht relevant sind.

Die Plasmaproteinbindung von Eprosartan ist hoch (etwa 98 %) und innerhalb des in therapeutischer Dosierung erreichten Konzentrationsbereiches konstant. Der Grad der Plasmaproteinbindung wird durch Geschlecht, Alter, Leberfunktionsstörungen oder eine leichte 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 wurde etwa 61 % der Radioaktivität in den Fäzes und etwa 37 % im Urin wiedergefunden. Nach oraler Applikation von [ $^{14}C$ ]-Eprosartan wurde etwa 90 % der Radioaktivität in den Fäzes und etwa 7 % im Urin wiedergefunden. Nach intravenöser und oraler Gabe von [ $^{14}C$ ]-Eprosartan wurde bei den Probanden lediglich Eprosartan in unveränderter Form im Plasma und in den Fäzes gefunden. Im Urin wurde ungefähr 20 % der Radioaktivität in Form eines Acylglucuronids von Eprosartan ausge-

schieden, die restlichen 80 % in unveränderter Form.

Das Verteilungsvolumen von Eprosartan beträgt etwa 13 l, 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 (im Durchschnitt auf etwa das Zweifache) erhöht, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nach Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Eprosartan waren 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 (Kreatinin-Clearance: 30–59 ml/min) um etwa 30 %, bei einer kleinen Zahl von schwer nierengeschädigten Patienten (Kreatinin-Clearance: 5–29 ml/min) um etwa 50 % und bei Dialysepatienten um etwa 60 % höher.

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Allgemeine Toxizität

#### Akute Toxizität

Bei Gabe von bis zu 3000 mg/kg KG an Ratten und Mäusen sowie bis zu 1000 mg/kg KG an 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 pro Tag über bis zu 6 Monate) keine toxischen Effekte hervor. Bei Hunden führte Eprosartan ab Dosierungen von 30 mg/kg KG pro 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 bei fortgesetzter Behandlung normalisierten.

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer Dosierung von 10 mg/kg KG pro Tag zeigte Eprosartan bei trächtigen Kaninchen nur im Spätstadium der Gravidität eine erhöhte maternale und fetale Mortalität. Bei täglich 3 mg/kg KG wurde eine maternal-toxische Wirkung, aber keine fetale Toxizität beobachtet.

#### Genotoxizität

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

#### Karzinogenität

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 (Mais)  
Crospovidon (Typ B nach Ph. Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Gereinigtes Wasser

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400  
Polysorbat 80

### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

### 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/Aluminium-Blisterpackungen oder weißer PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackungen mit:

- 28 Filmtabletten
- 56 Filmtabletten
- 98 Filmtabletten

Klinikpackung:

- 280 (10 × 28) Filmtabletten

Unverkäufliches Muster:

- 14 Filmtabletten

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

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Healthcare GmbH  
Freundallee 9A  
30173 Hannover  
Telefon: (0511) 6750-2400  
Telefax: (0511) 6750-3120  
E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

39573.03.00

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

31. Mai 1999/23. Mai 2007

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig