

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TEVETEN 600 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat eprosartanmesylaate, equivalent aan 600 mg eprosartan.

Hulpstof met bekend effect :

Elke filmomhulde tablet bevat 43,3 mg lactose (als lactosemonohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Teveten 600 mg is een witte, filmomhulde tablet in de vorm van een capsule, welke aan de ene zijde de inscriptie "5046" draagt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eprosartan is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis bedraagt 600 mg eprosartan, eenmaal per dag.

Bij de meeste patiënten wordt het optimale bloeddrukverlagende effect bereikt na 2 tot 3 weken behandeling.

Eprosartan kan alleen worden gebruikt of in combinatie met andere antihypertensiva zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Vooral de toevoeging van een diureticum van het thiazidetype, zoals hydrochloorthiazide, of van een calciumkanaalblokker, zoals nifedipine met gereguleerde afgifte, maakt het mogelijk een additief effect met eprosartan te bekomen.

De duur van de behandeling is onbeperkt.

Geriatrische patiënten

Er is geen aanpassing van de dosis bij ouderen vereist.

Dosering bij patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de ervaring beperkt (zie rubriek 4.3.).

Dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min) mag de dagelijkse dosis niet meer dan 600 mg zijn.

Pediatrische patiënten

Teveten wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten omdat er geen gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Eprosartan kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor eprosartan of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige leverfunctiestoornis.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Hemodynamisch significante bilaterale renovasculaire aandoening of ernstige stenose van één enkele functionerende 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 m²)(zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiestoornis

Wanneer eprosartan wordt gebruikt bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis, is extra voorzichtigheid geboden omdat de ervaring bij deze patiëntengroep beperkt is.

Nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \geq 30 ml/min). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min of bij patiënten die een dialyse moeten ondergaan.

Patiënten afhankelijk van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Sommige patiënten, bij wie de nierfunctie afhangt van de continue inherente werking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld patiënten met ernstige hartinsufficiëntie [NYHA-classificatie: klasse IV], bilaterale stenose van de arteria renalis of stenose van de arteria renalis van één nier), lopen het risico op het ontwikkelen van oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen een acuut nierfalen tijdens een behandeling met ACE-remmers (angiotensin-converting-enzyme-remmers). De kans dat deze voorvallen optreden, is groter bij patiënten die gelijktijdig met een diureticum worden behandeld. Er is onvoldoende therapeutische ervaring met angiotensine II-receptorblokkers, zoals eprosartan, om te kunnen bepalen of er een soortgelijk risico is voor het ontwikkelen van een nierfunctiestoornis bij deze daarvoor gevoelige patiënten. Wanneer eprosartan moet worden gebruikt bij patiënten met een nierfunctiestoornis, moet men de nierfunctie controleren vóór de behandeling met eprosartan te starten en dit ook regelmatig gedurende de behandeling doen. Indien een verergering van de nierfunctie wordt waargenomen tijdens de behandeling, moet de behandeling met eprosartan worden herbekeken.

De volgende voorzorgen werden bijgevoegd op basis van ervaring met andere middelen van deze klasse en ook van ACE-remmers:

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie is mogelijk tijdens een behandeling met andere geneesmiddelen, die een effect op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem hebben, en meer in het bijzonder indien er een nierfunctiestoornis en/of hartfalen aanwezig is. Een adequate opvolging van de kaliumspiegel in serum bij deze risicopatiënten wordt aanbevolen.

Op basis van de ervaring met andere geneesmiddelen die een invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, met het gelijktijdige gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, vervangzouten die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die mogelijk de kaliumspiegel verhogen (bijvoorbeeld heparine, geneesmiddelen die trimethoprim bevatten) bestaat het risico dat de kaliumspiegel in serum stijgt, zodat deze middelen voorzichtig moeten worden toegediend samen met Teveten.

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

Het is niet aanbevolen om patiënten met een primair hyperaldosteronisme te behandelen met eprosartan.

Hypotensie

Een symptomatische hypotensie kan zich voordoen bij patiënten met een ernstige volume- en/of zoutdepletie (bijvoorbeeld een behandeling met een hoge dosis diureticum). Alvorens de behandeling met eprosartan in te stellen, moeten deze afwijkingen worden gecorrigeerd.

Coronarialijden

De ervaring bij patiënten met coronarialijden is beperkt.

Aortastenose en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie

Net als voor alle vasodilatoren, moet eprosartan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aortastenose, een mitralisklepstenose of een 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 eprosartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Zwangerschap

Een behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij het voortzetten van de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overgezet worden op alternatieve antihypertensieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Andere waarschuwingen en voorzorgen

Zoals werd geobserveerd voor de ACE-remmers, blijken eprosartan en de andere angiotensine II-receptorantagonisten minder doeltreffend te zijn om de bloeddruk te doen dalen bij mensen van het zwarte ras t.o.v. de niet-zwarten, misschien omdat er een hogere prevalentie is van laag renine bij de hypertensieve zwarte populatie.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat in placebogecontroleerde studies significant verhoogde kaliumconcentraties in het serum werden waargenomen en op basis van de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die een invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem is het gelijktijdige gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, vervangzouten die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die mogelijk de kaliumspiegels in serum verhogen (bijvoorbeeld heparine, geneesmiddelen die trimethoprim bevatten), bestaat het risico dat de kaliumspiegel in serum stijgt.

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 door andere antihypertensiva worden versterkt.

Toxiciteit en een reversibele toename van het lithiumgehalte in serum zijn gemeld tijdens een gelijktijdige behandeling met lithiumpreparaten en ACE-remmers. De mogelijkheid van een soortgelijk effect na het

gebruik van eprosartan kan niet worden uitgesloten en een zorgvuldige controle van het lithiumgehalte in serum wordt bij gelijktijdig gebruik aanbevolen.

In vitro werd aangetoond dat eprosartan de enzymen van het humaan cytochroom P450 CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E en 3A niet remt.

Zoals met ACE-remmers kan het gelijktijdige gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op een verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, en een stijging van de kaliumspiegel in serum, vooral bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en men dient te overwegen om de nierfunctie te controleren na het instellen van een gelijktijdige behandeling en op regelmatige tijdstippen daarna. Het gelijktijdige gebruik van losartan met de NSAID indometacine leidde tot een verminderde werkzaamheid van de angiotensine II-receptorantagonisten; een klasse-effect kan niet worden uitgesloten.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Angiotensine II-receptorantagonisten wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd tijdens 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 ACE-remmers 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 II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met 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, een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten tijdens het tweede en derde trimester bij de mens foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren. 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.

Zuigelingen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op hypotensie (zie 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 de borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of te vroeg geboren zuigelingen.

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

Het effect van eprosartan op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen werd niet bestudeerd, maar op grond van haar farmacodynamische eigenschappen is het onwaarschijnlijk dat eprosartan dit vermogen beïnvloedt. Bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines zou rekening gehouden moeten worden met het feit dat zich bij een behandeling tegen hypertensie occasioneel duizeligheid of vermoeidheid kan voordoen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen op het geneesmiddel bij patiënten die met eprosartan werden behandeld, zijn hoofdpijn en niet-specifieke klachten van het spijsverteringsstelsel, die optraden bij respectievelijk 11% en 8% van de patiënten.

BIJWERKINGEN BIJ MET EPROSARTAN BEHANDELDE PATIËNTEN DIE AAN KLINISCHE STUDIES DEELNAMEN (n = 2.316)

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid*
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*	Duizeligheid*	
Bloedvataandoeningen			Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rhinitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische huidreacties (bijvoorbeeld uitslag, pruritus)	Angio-oedeem*
Maagdarmstelselaandoeningen		Niet-specifieke klachten van het spijsverteringsstelsel (bijvoorbeeld misselijkheid, diarree, braken)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	

*Kwam niet vaker voor dan bij placebo.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

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

Naast deze bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn gemeld, zijn de volgende bijwerkingen spontaan gemeld tijdens postmarketinggebruik van eprosartan. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (niet bekend).

Nier- en urinewegaandoeningen

Nierfunctiestoornis, waaronder nierfalen bij risicopatiënten (bijvoorbeeld stenose van de arteria renalis).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Artralgie

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Men beschikt over beperkte gegevens inzake overdosering bij de mens. Sinds het in de handel brengen zijn er individuele meldingen geweest van gevallen waarbij doses van maximum 12.000 mg werden ingenomen. De meeste patiënten meldden hierbij geen symptomen. Eén proefpersoon ontwikkelde circulatoire collaps na de inname van 12.000 mg eprosartan, maar herstelde volledig. De meest waarschijnlijke manifestatie van overdosering zou hypotensie zijn. Indien symptomatische hypotensie optreedt, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-receptorantagonisten, ATC-code: C09CA02.

Eprosartan is een synthetische niet-bifenyl, niet-tetrazol antagonist van angiotensine II-receptorantagonisten, die oraal werkzaam is.

Angiotensine II is een krachtige vasoconstrictor en het belangrijkste actieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem die een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van hypertensie. Bij gezonde vrijwilligers gaat eprosartan het effect van angiotensine II op de bloeddruk, de renale doorbloeding en de aldosteronsecretie tegen. De bloeddruk wordt onder controle gehouden gedurende een periode van 24 uur zonder orthostatistische hypotensie na de eerste dosis en zonder reflex tachycardie. De stopzetting van een behandeling met eprosartan veroorzaakt geen snelle rebound-stijging van de bloeddruk.

Eprosartan werd bestudeerd bij patiënten met een lichte tot matige hypertensie (diastolische bloeddruk in zithouding ≥ 95 mmHg en < 115 mmHg) en bij patiënten met ernstige hypertensie (diastolische bloeddruk in zithouding ≥ 115 mmHg en ≤ 125 mmHg).

In klinische studies werd aangetoond dat doses tot 1.200 mg per dag, gedurende 8 weken, doeltreffend waren, zonder duidelijk dosis-effect verband in de incidentie van de gemelde bijwerkingen.

Bij hypertensiepatiënten bracht de verlaging van de bloeddruk geen verandering in de hartfrequentie met zich mee.

In het MOSES-onderzoek (morbiditeit en mortaliteit na een beroerte; eprosartan werd met nitrendipine voor secundaire preventie vergeleken) werden 1.405 patiënten met hypertensie en een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire voorvallen behandeld met ofwel eprosartan of nitrendipine. In de groep met eprosartan kreeg 78% van de patiënten 600 mg eenmaal daags en 12% maximaal 800 mg per dag; in de groep met nitrendipine kreeg 47% 10 mg en 42% 20 mg per dag (11% maximaal 40 mg); het onderzoek was als een open-label, waarnemend, geblindeerd, gerandomiseerd, prospectief onderzoek opgezet. Het primaire samengestelde eindpunt omvatte mortaliteit wegens alle oorzaken, cerebrovasculaire voorvallen (TIA, PRIND, beroerte) en cardiovasculaire voorvallen (instabiele angina pectoris, myocardinfarct, hartfalen, longembolie en fatale hartritmestoornis), waaronder recidiverende voorvallen. De bloeddrukwaarden vielen voor beide behandelingsgroepen goed binnen de doelwaarden en werden tijdens het verloop van het onderzoek gehandhaafd. Het primaire eindpunt vertoonde een significant beter resultaat in de groep met eprosartan (risicodaling met 21%). Bij de analyse van het eerste voorval bedroeg de numerieke risicodaling 12% voor de cerebrovasculaire eindpunten en 30% voor de cardiovasculaire eindpunten. Deze resultaten

werden hoofdzakelijk gestuurd door een daling van de incidentie van TIA/PRIND, instabiele angina pectoris en hartfalen. In aantal was de algemene mortaliteit in het voordeel van nitrendipine; in de groep met eprosartan overleden 57 van de 681 patiënten tegenover 52 van de 671 patiënten in de groep met nitrendipine (uitvalkans 1,07; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,73 - 1,56; $p=0,725$). Fataal en niet-fataal myocardinfarct trad op bij 18 tegenover 20 patiënten en beroerte bij 36 tegenover 42 patiënten, d.w.z. in aantal in het voordeel van eprosartan. Voor het primaire eindpunt bleek het effect van eprosartan meer uitgesproken te zijn bij patiënten die geen bètablokker kregen.

Eprosartan raakt niet aan de autoregulatiemechanismen van de niercirculatie. Bij normale volwassen mannen werd aangetoond dat eprosartan het gemiddelde effectieve renale plasmadebiet verhoogde. Eprosartan heeft geen ongunstige effecten op de nierwerking bij patiënten met essentiële hypertensie of bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij normale mannen, bij hypertensiepatiënten en bij patiënten met een verschillende graad van nierinsufficiëntie, vermindert eprosartan de glomerulaire filtratiesnelheid niet. Eprosartan heeft een natriuretisch effect bij normale proefpersonen die een zoutarm dieet volgen. Eprosartan kan veilig worden toegediend aan patiënten met essentiële hypertensie en aan patiënten met een verschillende graad van nierinsufficiëntie zonder natriumretentie en zonder een verslechterende nierwerking te veroorzaken.

Eprosartan heeft geen noemenswaardige invloed op de uitscheiding van urinezuur via de urine.

Eprosartan versterkt de effecten van bradykinine (gemedieerd door het ACE), zoals hoest, niet. In een studie die speciaal werd opgezet om de hoestincidentie bij patiënten onder eprosartan en onder een ACE-remmer te vergelijken, lag bij de patiënten die met eprosartan werden behandeld (1,5%), de incidentie van de aanhoudende droge hoest significant lager ($p<0,05$) dan bij patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer (5,4%). In een andere studie naar de hoestincidentie bij patiënten die voordien, toen ze met een ACE-remmer werden behandeld, hoestten, bedroeg de incidentie van de aanhoudende droge hoest 2,6% onder eprosartan, 2,7% onder een placebo en 25,0% onder een ACE-remmer ($p<0,01$; eprosartan versus ACE-remmer).

Drie klinische studies ($n=791$) wezen uit dat het bloeddrukverlagende effect van eprosartan minstens even groot is als dat van de ACE-remmer enalapril. In één studie bij patiënten met ernstige hypertensie was de daling van systolische bloeddruk in zittende en staande houding statistisch significant groter met eprosartan dan met enalapril.

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 orale toediening van één dosis eprosartan van 300 mg bedraagt ongeveer 13% als gevolg van de beperkte orale absorptie. Eprosartan bereikt haar plasmaconcentratiepiek 1 tot 2 uur na een orale inname in nuchtere toestand. Voor de doses van 100 tot 200 mg zijn de plasmaconcentraties evenredig met de dosis, maar voor de doses van 400 en 800 mg zijn ze dat minder. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van eprosartan na orale toediening bedraagt doorgaans 5 tot 9 uur. Bij langdurig gebruik vindt er geen beduidende stapeling van eprosartan plaats. De gelijktijdige inname van eprosartan en voedsel vertraagt de absorptie met minieme waargenomen wijzigingen in de C_{\max} en de AUC (< 25%), zonder enig klinisch gevolg.

De plasma-eiwitbinding van eprosartan is hoog (ongeveer 98%) en constant in het concentratie-interval dat met de therapeutische doses wordt bereikt. De plasma-eiwitbinding wordt niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, leverdysfunctie of een lichte tot matige nierfunctiestoornis, maar een afname van de plasma-eiwitbinding is wel aangetoond bij een klein aantal patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Na intraveneuze toediening van met [^{14}C] gemerkt eprosartan wordt ongeveer 61% van de radioactiviteit gerecupereerd in de feces en ongeveer 37% in de urine. Na orale toediening van een dosis met [^{14}C] gemerkt eprosartan wordt ongeveer 90% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces en ongeveer 7% in de urine.

Na orale en intraveneuze toediening van met [^{14}C] gemerkt eprosartan aan de mens was eprosartan de enige geneesmiddelgerelateerde verbinding die werd teruggevonden in het plasma en de feces. In de urine was ongeveer 20% van de uitgescheiden radioactiviteit een acylglucuronide van eprosartan en de overige 80% was ongewijzigd eprosartan.

Het distributievolume van eprosartan bedraagt ongeveer 13 liter. De totale plasmaklaring ligt rond 130 ml/min. Eprosartan wordt via de galwegen en de nieren uitgescheiden.

De AUC- en C_{\max} -waarden liggen hoger bij ouderen (gemiddeld, bij benadering, een verdubbeling), maar de dosering hoeft hierdoor niet aangepast te worden.

De AUC-waarden van eprosartan (maar niet de C_{\max}) nemen, na de toediening van een eenmalige dosis van 100 mg eprosartan, met gemiddeld ongeveer 40% toe bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

In vergelijking met proefpersonen met een normale nierwerking, lagen de gemiddelde AUC- en C_{\max} -waarden ongeveer 30% hoger bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-59 ml/min), ongeveer 50% hoger bij een klein aantal patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 5-29 ml/min) en ongeveer 60% hoger bij dialysepatiënten.

De farmacokinetische eigenschappen van eprosartan zijn identiek bij man en vrouw.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

a) *Acute toxiciteit*

Bij ratten en muizen deed zich geen mortaliteit voor tot een dosis van 3.000 mg/kg lichaamsgewicht en bij honden niet tot een dosis van 1.000 mg/kg lichaamsgewicht.

b) *Chronische toxiciteit*

In chronische toxiciteitsstudies veroorzaakte eprosartan geen toxische effecten bij ratten (na orale toediening van doses tot 1.000 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende maximaal zes maanden). Bij honden veroorzaakte eprosartan bij doses van 30 mg/kg lichaamsgewicht/dag of meer en na een orale toediening gedurende maximaal zes maanden een daling van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet). Na één jaar waren deze parameters echter opnieuw normaal geworden ondanks de voorzetting van de behandeling.

c) *Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit*

Bij drachtige konijnen werd aangetoond dat eprosartan in een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag sterfte bij het moederdier en de foetus teweegbracht, zij het alleen in het laatste stadium van de dracht. Bij een dosis van 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag was er toxiciteit voor de moeder, maar was er geen enkel effect op de foetus.

d) *Genotoxiciteit*

Tijdens een reeks *in-vitro*- en *in-vivo*tests werd geen genotoxiciteit waargenomen.

e) *Carcinogeen potentieel*

Er werd geen carcinogeen potentieel waargenomen bij ratten en muizen die gedurende 2 jaar doses tot respectievelijk 600 en 2.000 mg/kg lichaamsgewicht per dag ontvingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat
Microkristallijn cellulose
Gepregelatineerd maïszetmeel
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Gezuiverd water.

Omhulling van de tablet:

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Polysorbaat 80 (E433).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte PVC/PCTFE/aluminium blisterverpakkingen of witte PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.

Blisterverpakkingen:	14 filmomhulde tabletten
	28 filmomhulde tabletten
	56 filmomhulde tabletten
	98 filmomhulde tabletten
	280 (10 x 28) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B – 1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE209815

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

- A. Datum van de eerste vergunning: 28.02.2000
- B. Datum van de hernieuwing van de vergunning: 05.11.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025
Datum van goedkeuring van de tekst : 02/2025