

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ТЕВЕТЕН[®]
(TEVETEN[®])

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить епросартану мезилату 735,8 мг (відповідає 600 мг епросартану);
допоміжні речовини: ядро таблетки – лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, кросповідон, оболонка – Опадри[®] білий OY-S-9603 (гіпромелоза (E 464), макрогол 400, полісорбат 80 (E 433), титану діоксид (E 171)).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антигіпертензивні засоби, антагоністи ангіотензину II. Код АТС C09C A02.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Есенціальна гіпертензія.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента препарату.

Вагітність.

Період годування груддю.

Двосторонні захворювання ниркових судин зі значними порушеннями гемодинаміки або тяжка форма стенозу ниркової артерії однієї функціонуючої нирки.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих становить 600 мг епросартану 1 раз на день (вранці).

У більшості хворих максимальне зниження артеріального тиску досягається через 2-3 тижні лікування.

Під час клінічних випробувань застосування Теветену[®] у дозі 1200 мг на день протягом 8 тижнів не впливало на частоту виникнення побічних ефектів.

Теветен[®] можна застосовувати самостійно або у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. Особливо рекомендується його застосування у комбінації з тiazидними діуретиками. Комбінація Теветену[®] з блокаторами кальцієвих каналів є також ефективною, якщо є необхідність у більшому зниженні артеріального тиску.

Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Тривалість лікування необмежена.

Хворі літнього віку

Особливого підбору дози в осіб літнього віку не потрібно.

Хворі з печінковою недостатністю

Особливого підбору дози хворим із печінковою недостатністю не потрібно.

Хворі з нирковою недостатністю

Для хворих із помірною або тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) добова доза не має перевищувати 600 мг.

Побічні реакції.

У пацієнтів, які отримували лікування епросартаном, найчастіше були присутні такі побічні реакції як

головний біль та неспецифічні порушення з боку шлунково-кишкового тракту, що виявлялися у 11 % і 8 % пацієнтів відповідно.

Побічні реакції вказані за частотою: дуже часті (>1/10), часті (>1/100, <1/10), нечасті (>1/1000, <1/100), рідкісні (>1/10000, <1/1000), дуже рідкісні (<1/10000), включаючи поодинокі випадки.

Розлади з боку імунної системи:

нечасті: гіперчутливість*.

Розлади з боку нервової системи:

дуже часті: головний біль*.

часті: запаморочення*.

Судинні розлади:

нечасті: артеріальна гіпотензія.

Розлади з боку шкіри і підшкірних тканин:

часті: алергічні шкірні реакції (висипання, свербіж).

нечасті: хвороба Квінке*.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту:

часті: неспецифічні шлунково-кишкові розлади: нудота, блювання, діарея.

Загальні порушення та реакції у місці введення:

часті: астенія.

*Частота не вища, ніж при застосуванні плацебо.

Крім побічних реакцій, виявлених під час клінічних досліджень, при постмаркетинговому застосуванні епросартану зафіксований розвиток наведених нижче побічних реакцій. Частоту їх важко оцінити за наявними даними (невідомо).

Розлади з боку нирок і сечовидільної системи:

Погіршення ниркової функції, у тому числі ниркова недостатність, у пацієнтів групи ризику (наприклад, зі стенозом ниркової артерії).

Передозування.

Є лише обмежені дані про наслідки передозування у людей. Теветен[®] добре переноситься після перорального прийому (при максимальній однократній дозі 1200 мг). Найімовірнішим проявом передозування може бути артеріальна гіпотензія. У разі виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії необхідно призначити відповідну терапію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Епросартан не рекомендується застосовувати у I триместрі вагітності. Епросартан протипоказаний у II-III триместрах вагітності. Досвід застосування Теветену[®] вагітним жінкам недостатній. Препарати, які діють безпосередньо на систему ренін-ангіотензин-альдостерон, можуть мати шкідливий вплив на перебіг вагітності, плід і новонароджену дитину (включаючи летальний наслідок) і/або спричинити серйозні вроджені дефекти при застосуванні вагітним жінкам протягом II-III триместрів вагітності. Як і інші препарати, що впливають на систему ренін-ангіотензин-альдостерон, Теветен[®] не можна призначати вагітним жінкам, а якщо під час терапії встановлена наявність вагітності, лікування необхідно припинити якнайшвидше (див. розділ «Протипоказання»).

Відсутні достатні дані щодо застосування Теветену[®] у період годування груддю. Тому не рекомендовано приймати препарат у цей період.

Діти.

Оскільки безпека та ефективність застосування Теветену[®] дітям не встановлені, призначення препарату дітям не рекомендується.

Особливості застосування.

У хворих зі значним дефіцитом рідини і/або солі (наприклад, внаслідок застосування високих доз

сечогінних засобів) може виникати артеріальна гіпотензія. Рекомендовано відновити цей дефіцит перед початком лікування Теветеном[®].

Хворі, функція нирок яких залежить від активності системи ренін-ангіотензин-альдостерон.

Під час терапії інгібіторами АПФ у хворих, функція нирок яких залежить від активності системи ренін-ангіотензин-альдостерон (наприклад, хворі з тяжкою серцевою недостатністю (клас IV за класифікацією NYHA), двостороннім стенозом ниркової артерії або стенозом ниркової артерії єдиної нирки), розвивається олігурія і/або прогресуюча азотемія і рідше – гостра ниркова недостатність. Дані прояви найвірогідніші у пацієнтів, які проходять одночасний курс лікування діуретиком. Оскільки достатній терапевтичний досвід щодо застосування Теветену[®] хворим із тяжкою серцевою недостатністю і стенозом ниркової артерії відсутній, не можна виключити, що він також може викликати у них порушення функції нирок внаслідок блокування системи ренін-ангіотензин-альдостерон. Якщо Теветен[®] застосовують хворим із нирковою недостатністю, необхідно перевірити функцію нирок перед початком лікування і періодично – протягом застосування препарату. Якщо протягом терапії спостерігається погіршення функції нирок, доцільність лікування Теветеном[®] слід переглянути.

Пацієнтам із поодинокими спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Виходячи з фармакодинамічних властивостей препарату, малоімовірно, що він негативно впливає на здатність керувати автомобілем або працювати з механічними пристроями. Однак слід дотримуватися обережності, оскільки іноді при лікуванні артеріальної гіпертензії можуть виникати відчуття стомленості і запаморочення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не встановлено клінічно значущих взаємодій препарату з іншими ліками. Епросартан не впливає на фармакокінетику дигоксину і фармакодинаміку варфарину або глібенкламіду. У свою чергу ранітидин, кетоконазол і флуконазол не впливають на фармакокінетику епросартану.

Одночасне застосування Теветену[®] з тiazидними діуретиками (наприклад, гідрохлортiazидом), блокаторами кальцієвих каналів (наприклад, ніфедипіном подовженої дії) та гіполіпідемічними агентами (наприклад, ловастатином, симвастатином, правастатином, фенофібратом, гемфіброзілом і ніацином) є безпечним без будь-яких ознак небажаної взаємодії.

Є повідомлення про оборотне підвищення рівня літію у сироватці крові і токсичні ефекти у разі одночасного застосування препаратів літію з інгібіторами АПФ. Не можна виключити можливість подібного ефекту при застосуванні Теветену[®], тому під час одночасного застосування з препаратами літію рекомендується контроль рівня літію у крові.

Епросартан не виявляє блокуючого ефекту на цитохромні P450 ферменти людини CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E та 3A *in vitro*.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Епросартан є потужним, непептидним, активним при пероральному прийомі, небіфенільним, нететразольним антагоністом рецепторів ангіотензину II, який селективно зв'язується з AT₁-рецепторами. Ангіотензин II є потужним вазоконстриктором і основним активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Він відіграє важливу роль у патогенезі артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з AT₁-рецепторами у різних органах і тканинах (наприклад, у гладких м'язках судин, надниркових залозах, нирках, серці) і виявляє такі важливі біологічні ефекти як звуження

кровоносних судин, затримку натрію і вивільнення альдостерону. Він також бере участь у формуванні гіпертрофії серця і судин через його вплив на гіпертрофію гладких м'язів судин і серцевого м'яза.

Епросартан перешкоджає впливу ангіотензину II на артеріальний тиск, нирковий кровотік і виділення альдостерону у здорових осіб. Зниження артеріального тиску зберігається протягом 24 годин без виникнення постуральної гіпотензії після прийому першої дози. Припинення лікування епросартаном не спричиняє різкого підвищення артеріального тиску (синдрому відміни).

У хворих на артеріальну гіпертензію зниження артеріального тиску після прийому епросартану не супроводжується зміною частоти серцевих скорочень. У цих пацієнтів епросартан не впливає на рівень у плазмі крові глюкози, тригліцеридів, холестерину та ліпопротеїнів низької щільності.

Епросартан не порушує механізмів саморегуляції функції нирок. У здорових людей засіб покращує ефективний нирковий кровотік. Епросартан не впливає на функцію нирок у хворих із есенціальною гіпертензією і у хворих із нирковою недостатністю. Він не зменшує рівень клубочкової фільтрації у здорових людей, у хворих на артеріальну гіпертензію і у хворих із нирковою недостатністю різного ступеня. Епросартан посилює натрійурез у здорових осіб, які знаходяться на низькосольовій дієті. У хворих із есенціальною гіпертензією і у хворих із нирковою недостатністю різного ступеня він не спричиняє затримки натрію або погіршення функції нирок.

Епросартан істотно не впливає на виділення сечової кислоти.

Засіб не посилює ефектів, пов'язаних з активацією брадикініну, опосередкованою ангіотензинперетворюючим ферментом (АПФ), наприклад, кашлю. У дослідженні, метою якого було порівняння частоти виникнення кашлю у хворих, які лікувалися епросартаном, і хворих, які приймали інгібітор АПФ, частота сухого постійного кашлю у пацієнтів, які лікувалися епросартаном (1,5 %), була достовірно нижчою ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (5,4 %). Загальна частота різних типів кашлю була також значно нижчою ($p < 0,05$) у хворих, які приймали епросартан (21,2 %), ніж у хворих, які приймали інгібітор АПФ (29,9 %). В іншому дослідженні, спрямованому на вивчення частоти виникнення кашлю у пацієнтів, які раніше страждали від кашлю при застосуванні інгібіторів АПФ, частота сухого постійного кашлю була 2,6 % у групі епросартану, 2,7 % – у групі плацебо і 25 % – у групі інгібітору АПФ. Різниця частоти виникнення сухого постійного кашлю між групою хворих, які приймали епросартан, і групою хворих, які приймали інгібітор АПФ, була статистично достовірною ($p < 0,01$), тоді як різниця між епросартаном і плацебо виявилася недостовірною. Загальна частота виникнення різних типів кашлю була також істотно нижчою ($p < 0,01$) при застосуванні епросартану, ніж при застосуванні інгібітору АПФ, і незначно відрізнялася від плацебо. Крім того, загальний аналіз результатів 6 подвійних сліпих клінічних досліджень, які включали 1554 хворих, продемонстрував, що частота скарг на кашель у хворих, які приймали епросартан, була такого ж самого рівня (3,5 %), що й у хворих, які лікувалися плацебо (2,6 %).

За даними трьох клінічних досліджень ($n=791$), ефект епросартану на зниження артеріального тиску був принаймні таким же самим, як і ефект інгібітору АПФ еналаприлу, з тенденцією до більшої ефективності епросартану.

Фармакокінетика.

Абсолютна біодоступність епросартану після одноразового перорального прийому дози 300 мг становить приблизно 13 % внаслідок його обмеженої абсорбції. Пік концентрації препарату у плазмі крові після перорального прийому натщесерце спостерігається через

1-2 години. За даними дослідження фармакокінетики епросартану залежно від дози, концентрація його у плазмі крові була пропорційною дозі при застосуванні доз від 100 до 200 мг і менш пропорційною при застосуванні доз від 400 до 800 мг. Період напіввиведення епросартану після перорального застосування зазвичай становить

5-9 годин. При тривалому застосуванні епросартану не виникає значного його накопичення. Застосування епросартану з їжею затримує абсорбцію менш ніж на 25 %, що не має істотних клінічних наслідків.

Зв'язування з білками плазми крові є високим (приблизно 98 %) і постійним у діапазоні терапевтичних концентрацій. Зв'язування з білками не залежить від статі, віку, порушення функції печінки і наявності легкої/помірної ниркової недостатності, але зменшується у деяких хворих із тяжкою

формою ниркової недостатності.

У людини після перорального та внутрішньовенного введення ^{14}C -епросартану епросартан був єдиною сполукою, знайденою у плазмі крові та калі. З сечею приблизно 20 % радіоактивного епросартану екскретується у вигляді ацилглюкуроніду і 80 % – у вигляді незміненого епросартану.

Об'єм розподілу епросартану становить приблизно 13 л. Загальний плазмовий кліренс дорівнює приблизно 130 мл/хв. Епросартан екскретується з сечею і жовчю. Після внутрішньовенного введення ^{14}C -епросартану приблизно 61 % радіоактивності з'являється у калі і приблизно 37 % – у сечі. Після перорального прийому ^{14}C -епросартану приблизно 90 % радіоактивності з'являється в калі і приблизно 7 % – у сечі.

Значення AUC і C_{max} епросартану збільшуються в осіб літнього віку (у середньому приблизно у 2 рази), але це не вимагає зміни дозування.

Значення AUC епросартану збільшуються без зміни C_{max} у хворих із печінковою недостатністю (в середньому приблизно на 40 %), що також не вимагає зміни дозування.

Значення AUC і C_{max} епросартану були приблизно на 30 % вище у хворих із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-59 мл/хв) і на 50 % вище у хворих із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5-29 мл/хв) порівняно з особами з нормальною функцією нирок. Зміна дозування не рекомендується.

У жінок і чоловіків фармакокінетика епросартану не відрізняється.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білі, у формі капсули, з маркуванням «5046» – з одного боку і «SOLVAY» – з іншого.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у сухому місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери у картонних коробках.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Солвей Фармацевтікалз Б.В., Нідерланди;

Солвей Фармацевтікалз ГмбХ, Німеччина;

Солвей Фармацевтікалз, Франція.

Місцезнаходження.

Solvay Pharmaceuticals B.V., C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp, The Netherlands.

Solvay Pharmaceuticals GmbH, Justus-von Liebig-Straße, 33; 31535 Neustadt am Rubenberge, Germany.

Solvay Pharmaceuticals, Route de Belleville, Lieu dit Maillard, 01400, Chatillon-sur-Chalaronne, France.

Адреса представництва в Україні: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська. 63,

тел. (044) 224-53-00, 224-53-02, 224-53-03; адреса в Інтернеті: www.solvay-pharma.com.ua.