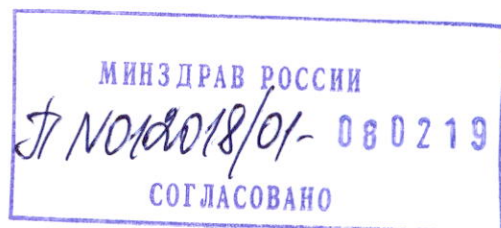


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Теветен®



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Теветен®

Международное непатентованное или группировочное наименование: эпросартан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

В одной таблетке содержится:

Действующее вещество: эпросартана мезилат - 735,8 мг, что соответствует 600 мг эпросартана.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 43,3 мг, лактозы моногидрат - 43,3 мг, крахмал прежелатинизированный - 43,3 мг, кросповидон - 38,5 мг, магния стеарат - 7,2 мг, вода очищенная - 50,9 мг.

Оболочка: Опадрай® белый (OY-S-9603) – 38,5 мг (гипромеллоза – 23,0 мг, макрогол – 3,08 мг, полисорбат 80 – 0,39 мг, титана диоксид (E171) – 12,03 мг).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета овальной формы двояковыпуклые с гравировкой «5046» на одной стороне. На поперечном разрезе таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист.

Код АТХ: C09DA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II), избирательно действует на ангиотензиновые рецепторы, расположенные в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников, образует с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией. Ангиотензин II связывается с АТ₁-рецепторами во многих тканях (например, в гладкой мускулатуре сосудов, надпочечниках, почках, сердце) и вызывает вазоконстрикцию, задержку ионов натрия и высвобождение альдостерона, поражение органов-мишеней - гипертрофию миокарда и сосудов.

Эпросартан предупреждает развитие или ослабляет эффекты ангиотензина II, угнетает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Оказывает вазодилатирующее, антигипертензивное и опосредованно - диуретическое действие.

Уменьшает артериальную вазоконстрикцию, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), давление в малом круге кровообращения, реабсорбцию жидкости и ионов натрия в проксимальном сегменте почечных канальцев, секрецию альдостерона. При длительном применении подавляет пролиферативное влияние ангиотензина II на клетки гладких мышц сосудов и миокарда.

Антигипертензивное действие после приема однократной дозы сохраняется в течение 24 часов, стойкий терапевтический эффект проявляется при регулярном приеме - через 2-3 недели без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Не вызывает развитие ортостатической гипотензии в ответ на прием первой дозы препарата.

У пациентов с артериальной гипертензией эпросартан не влияет на концентрации триглицеридов, общего холестерина или холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови, определяемых натощак. Кроме того, эпросартан не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак.

Повышает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уменьшает выведение альбуминов (нефропротекторное действие) при сохранении почечной саморегуляции вне зависимости от степени выраженности почечной недостаточности.

Не влияет на пуриновый обмен, не оказывает значимого влияния на выведение мочевой кислоты почками.

Реже, чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вызывает возникновение эффектов, связанных с брадикинином (в том числе сухого упорного кашля). Частота случаев сухого, упорного кашля у пациентов, получающих эпросартан - 1,5 %. При замене ингибитора АПФ эпросартаном у пациентов с кашлем частота сухого упорного кашля соответствует плацебо.

Прекращение лечения эпросартаном не сопровождается синдромом «отмены».

Во время клинических исследований применение препарата в суточной дозе до 1200 мг в течение 8 недель было эффективным без видимой зависимости между дозой и частотой зарегистрированных побочных явлений.

Эпросартан не угнетает изоферменты CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E и 3A системы цитохрома P450 *in vitro*.

Исследования ONTARGET и VA NEPHRON-D, в которых изучалось совместное применение ингибитора АПФ с АРА II, не выявили существенного благоприятного воздействия на функции почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертность, в то же время был отмечен повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. С учетом аналогичных фармакодинамических характеристик, эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и АРА II.

Ингибиторы АПФ и АРА II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (добавление алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II) было преждевременно завершено из-за повышенного риска неблагоприятных результатов. Летальный исход сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт гораздо чаще отмечались в группе терапии с добавлением алискирена, чем в группе плацебо, кроме того, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушение функции почек) чаще отмечались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

В исследовании MOSES (заболеваемость и смертность после инсульта, сравнение эпросартана и нитрендипина для вторичной профилактики) с участием 1 405 пациентов с артериальной гипертензией и цереброваскулярными нарушениями в анамнезе, в группе эпросартана 78 % пациентов получали 600 мг один раз в сутки; 12 % - до 800 мг в сутки; в группе нитрендипина 47 % получали 10 мг и 42 % получали 20 мг в сутки (у 11 % пациентов дозы достигали 40 мг в сутки). Целевые значения артериального давления были достигнуты в обеих группах и поддерживались на протяжении исследования. В группе эпросартана наблюдались значительно лучшие результаты (снижение риска на 21 %) по первичной конечной точке, включавшей в себя смертность от всех причин, цереброваскулярные нарушения (переходящее нарушение мозгового кровообращения, длительный обратимый ишемический неврологический дефицит, инсульт) и нарушения со стороны сердечно-

сосудистой системы (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, легочная эмболия и летальная аритмия), включая рецидивы заболеваний. При первичном анализе данных численный показатель риска снижался на 12 % для цереброваскулярных и на 30 % для сердечно-сосудистых нарушений. Численный показатель общей смертности был лучше в группе нитрендипина; 8,4 % в группе эпросартана (57 из 681 пациентов) по сравнению с 7,7% в группе нитрендипина (52 из 671 пациентов) (соотношение рисков 1,07, 95 % ДИ 0,73 - 1,56, $p=0,725$). Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда развивался у 18 из 20, а инсульт у 36 из 42 пациентов, что численно свидетельствовало в пользу эпросартана. По первичной конечной точке эффект эпросартана был более выраженным у пациентов, не получавших бета-адреноблокаторы.

Фармакокинетика

После приема внутрь разовой дозы 300 мг абсолютная биодоступность составляет примерно 13 %, вследствие ограниченной абсорбции при приеме внутрь. Связь с белками плазмы крови - высокая (98 %) и сохраняется постоянной после достижения терапевтической концентрации в плазме крови. Степень связывания с белками плазмы крови не зависит от пола, возраста, функции печени и не изменяется при незначительно выраженной или умеренной степени почечной недостаточности, но может снижаться при тяжелой почечной недостаточности. Максимальная концентрация препарата определяется через 1-2 ч после приема внутрь. Прием пищи снижает абсорбцию на 25 % (клинически незначимо), а также максимальную концентрацию (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация/время» (AUC). Объем распределения - 13 л, общий клиренс -130 мл/мин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) - 5-9 ч.

Выводится в основном в неизменном виде - через кишечник 90 %, почками – 7 %. Незначительная часть (менее 2 %) выводится почками в виде глюкуронидов. 20 % от концентрации в моче составляет ацилглюкуронид эпросартана, 80 % - неизменный препарат. Практически не кумулирует. Масса тела и расовая принадлежности не оказывают влияние на фармакокинетику эпросартана.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В пожилом возрасте значения C_{max} и AUC эпросартана возрастают в среднем в 2 раза, что, однако, не требует коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности значение AUC (но не C_{max}) эпросартана возрастает в среднем на 40 %, что не требует коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек

При лечении эпросартаном пациентов с умеренной степенью хронической почечной недостаточности (ХПН) (клиренс креатинина (КК) от 30 до 59 мл/мин) AUC и C_{max} на 30 %, а с тяжелой степенью (КК от 5 до 29 мл/мин) на 50 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пол

Различия в фармакокинетики эпросартана у мужчин и женщин отсутствуют.

Дети

У пациентов моложе 18 лет фармакокинетика не изучалась.

Показания к применению

Артериальная гипертензия.

Противопоказания

- Установленная повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

- Тяжелые нарушения функции печени.
- Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или тяжелый стеноз артерии единственной функционирующей почки.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA), двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) и/или избыточное выведение натрия из организма (в том числе в результате рвоты, диареи, приема высоких доз диуретиков); стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; ишемическая болезнь сердца (опыт применения ограничен); печеночная недостаточность (опыт применения ограничен); у пациентов, находящихся на гемодиализе или с КК менее 30 мл/мин; применение у пациентов негроидной расы; первичный гиперальдостеронизм (см. раздел «Особые указания»).

Компания не располагает данными о безопасности применения препарата Теветен® у пациентов с недавно выполненной трансплантацией почки.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Теветен® противопоказан к применению во время беременности.

Пациентки, планирующие беременность, должны перейти на прием альтернативных гипотензивных средств, обладающих установленными характеристиками безопасности для применения при беременности, за исключением тех случаев, когда продолжение терапии АРА II необходимо. Терапия препаратом Теветен® должна быть прекращена немедленно после установления беременности и, в случае необходимости, должна быть начата альтернативная терапия с доказанным профилем безопасности применения во время беременности.

Результаты эпидемиологических исследований, касающихся риска развития тератогенных эффектов при применении ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности, не позволяют сделать однозначных выводов, однако небольшое повышение риска исключить нельзя. В то время как данные контролируемых эпидемиологических исследований в отношении риска применения АРА II отсутствуют, подобный риск может существовать для данного класса препаратов.

Известно, что терапия АРА II во втором и третьем триместрах беременности токсична для плода (ухудшение функции почек, маловодие, задержка оксификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если все же АРА II применялись в период со второго триместра беременности, рекомендуется проводить ультразвуковой контроль функции почек и состояния костей черепа плода.

Новорожденные, матери которых принимали АРА II, должны тщательно наблюдаться на предмет выявления артериальной гипотензии.

Период грудного вскармливания

По причине недостаточного количества данных о применении препарата Теветен® в период кормления грудью по возможности данный препарат следует заменить другими гипотензивными лекарственными средствами, обладающими установленными профилями безопасности, особенно при вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка. Данные о выделении эпросартана в грудное молоко отсутствуют, при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая суточная доза составляет 1 таблетка препарата Теветен® 1 раз в день. Максимальная суточная доза препарата Теветен® 600 мг. Эпросартан можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

Максимальное снижение артериального давления (АД) у большинства пациентов достигается через 2-3 недели лечения.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (КК \geq 30 мл/мин) не требуется. Для пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) суточная доза не должна превышать 600 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Опыт применения у пациентов с печеночной недостаточностью ограничен. Применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Применение препарата Теветен® противопоказано у детей до 18 лет из-за недостаточности данных по эффективности и безопасности.

Побочное действие

Чаще всего у пациентов, получавших эпросартан, сообщалось о таких побочных реакциях на препарат, как головная боль и неспецифические жалобы на состояние со стороны пищеварительной системы, возникавших приблизительно у 11 % и 8 % пациентов соответственно.

Побочные реакции представлены по системам органов и частоте встречаемости согласно классификации медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA): очень частые (\geq 1/10); частые (\geq 1/100, <1/10); нечастые (\geq 1/1000, <1/100); редкие (\geq 1/10000, <1/1000); очень редкие (<1/10000) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечастые - реакции гиперчувствительности*.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень частые – головная боль*;

частые – головокружение*.

Нарушения со стороны сосудов:

нечастые – выраженное снижение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

частые – ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

частые – неспецифические жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошнота, диарея, рвота).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

частые – аллергические кожные реакции (например, кожная сыпь, кожный зуд); нечастые – ангионевротический отек (в том числе лица, губ, языка, глотки)*.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Частые: астения.

* - частота возникновения была не более чем у плацебо.

В дополнение к сообщаемым в клинических исследованиях нежелательным явлениям получены спонтанные сообщения о следующих побочных эффектах в ходе пострегистрационного применения эпросартана. Частота не может быть определена по имеющимся данным (частота неизвестна).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, в том числе почечная недостаточность у пациентов группы риска (например, со стенозом почечной артерии).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия.

Передозировка

Данные по передозировке у людей ограничены. Получены отдельные сообщения в ходе пострегистрационного применения о приеме доз эпросартана до 12 000 мг. У большинства пациентов не наблюдалось каких-либо симптомов. У одного пациента после приема 12 000 мг эпросартана возник сосудистый коллапс. Пациент полностью выздоровел. Наиболее вероятным проявлением передозировки будет выраженное снижение АД. Если возникает симптоматическая артериальная гипотензия, следует проводить поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Поскольку в плацебо-контролируемых клинических исследованиях наблюдалось повышение содержания калия в сыворотке крови, а также на основании опыта применения других препаратов, которые оказывают влияние на РААС, одновременное применение калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок, содержащих калий, заменителей пищевой соли, содержащих калий, и других препаратов, которые могут повышать содержание калия в крови (например, гепарин) может вызывать повышение содержания калия в сыворотке крови.

Данные клинического исследования показали, что двойная блокада РААС посредством совместного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена связана с повышенной частотой таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением отдельного средства, действующего на РААС (см. разделы «Особые указания», «Противопоказания»).

Антигипертензивное действие препарата Теветен® может быть потенцировано другими гипотензивными средствами.

Известны случаи обратимого повышения содержания лития в сыворотке крови и развития токсических реакций при одновременном приеме препаратов лития с ингибиторами АПФ. Нельзя исключать возможность развития подобного эффекта после приема эпросартана, в связи с этим рекомендуется тщательный контроль содержания лития в плазме крови при одновременном приеме с эпросартаном.

Было показано, что эпросартан не подавляет ферменты цитохрома P450 CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E и 3A в условиях *in vitro*.

Как и при применении ингибиторов АПФ, совместное применение АРА II и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может привести к повышенному риску ухудшения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности, и повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. Такие комбинации следует

применять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациентам рекомендовано проводить объем-заместительную терапию и контролировать функцию почек после начала совместной терапии и периодически в процессе лечения.

Совместное применение лозартана и НПВП индометацина приводило к снижению эффективности АРА II; нельзя исключить классовый эффект.

Эпросартан не оказывает влияния на фармакокинетику дигоксина и фармакодинамику варфарина или глибурида (глибенкламида). Также нет влияния на фармакокинетику эпросартана при применении с ранитидином, кетоконазолом или флуконазолом.

Особые указания

Пациенты с риском нарушения функции почек

У некоторых пациентов, функция почек которых зависит от активности РААС (например, пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки), во время лечения ингибиторами АПФ может развиваться олигурия и/или прогрессирующая азотемия, и, в редких случаях, острая почечная недостаточность. Эти явления наиболее вероятны у пациентов, одновременно принимающих диуретики. В связи с недостаточным опытом применения АРА II у пациентов из упомянутой выше группы риска нельзя исключить нарушения почечной функции на фоне применения препарата Теветен® вследствие подавления РААС.

Перед назначением препарата Теветен® пациентам с почечной недостаточностью и периодически в процессе курса терапии следует контролировать функцию почек. Если в этот период наблюдается ухудшение функции почек, следует пересмотреть целесообразность продолжения лечения препаратом Теветен®.

Гиперкалиемия

При совместном применении с другими лекарственными препаратами, влияющими на РААС, может возникать гиперкалиемия, особенно при наличии почечной недостаточности и/или сердечной недостаточности. Рекомендуется мониторинг содержания калия в сыворотке крови у пациентов в группе риска.

Исходя из опыта применения других лекарственных препаратов, влияющих на РААС, совместное применение калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок содержащих калий, заменителей пищевой соли, содержащих калий, и других препаратов, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарина), может вызывать повышение содержания калия в сыворотке крови. Совместную терапию следует проводить с осторожностью.

Двойная блокада РААС

Есть данные, что одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена увеличивает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АРА II с препаратами содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если двойная блокада крайне необходима, то ее следует проводить строго под наблюдением специалиста и при постоянном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом лечение препаратом Теветен® не рекомендуется.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, назначение препарата Теветен® пациентам со стенозом аортального и митрального клапана или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией необходимо проводить с осторожностью.

Трансплантация почки

Отсутствует опыт применения у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки.

Другие особые указания и меры предосторожности

Подобно ингибиторам АПФ, Теветен® и другие АРА II менее эффективно снижают артериальное давление у пациентов негроидной расы по сравнению с другими расами, возможно, по причине более высокой распространенности состояний, характеризующихся низкой активностью ренина.

Симптоматическая артериальная гипотензия

У пациентов со сниженным ОЦК и/или содержанием солей (в результате терапии диуретиками), при ограничении потребления пищевой соли, при длительной и многократной рвоте прием препарата Теветен® может вызывать развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения препаратом Теветен® необходимо провести коррекцию ОЦК и/или содержания солей.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние эпросартана на способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами не изучалось, но на основании фармакодинамических свойств можно говорить, что подобных влияний он не оказывает.

В период лечения препаратом Теветен® необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможностью возникновения головокружения и слабости.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 600 мг.

По 14 таблеток в ПВХ/Аklar (ПВДХ)/Ал блистер.

По 1, 2, 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

Майлан Лэбораториз САС

Рут де Бельвилль, Лье-ди Майар,

01400, Шатийон-сюр-Шаларон, Франция

**Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения
лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя**

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, строение 1

Тел.: +7 (495) 258 42 80

Факс: +7 (495) 258 42 81

abbott-russia@abbott.com

**Старший менеджер департамента регистрации
ООО «Эбботт Лэбораториз»**



Гребенкина В.Ю.