

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eprosartan e Idroclorotiazide Mylan 600 mg/12,5 mg ompresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene eprosartan mesilato equivalente a 600 mg di eprosartan e 12,5 mg di [idroclorotiazide](#).

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 77,69 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Eprosartan e Idroclorotiazide Mylan 600 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono di colore giallo, a forma di capsula, biconvesse, con bordo smussato, con impresso con inchiostro nero "M EH1" su di un lato e nulla sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale. Eprosartan e Idroclorotiazide Mylan 600 mg/12,5 mg è indicato nel trattamento dei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'eprosartan utilizzato da solo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa rivestita con film di Eprosartan e Idroclorotiazide Mylan 600 mg/12,5 mg una volta al giorno, da assumere al mattino. Il passaggio dalla monoterapia con eprosartan alla combinazione fissa può essere preso in considerazione dopo 8 settimane di stabilizzazione della pressione arteriosa.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose negli anziani, anche se per questa popolazione sono disponibili solo informazioni limitate.

Popolazione pediatrica

Nei bambini non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Eprosartan e Idroclorotiazide Mylan 600 mg/12,5 mg. La somministrazione nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non è raccomandata.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata l'uso di Eprosartan e Idroclorotiazide Mylan 600 mg/12,5 mg non è raccomandato, dal momento che attualmente l'esperienza con eprosartan mesilato in questo gruppo di pazienti è

limitata. Eprosartan e Idroclorotiazide Mylan è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Danno renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). Eprosartan e Idroclorotiazide Mylan è controindicato nei pazienti con danno renale grave (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso orale. Eprosartan e Idroclorotiazide Mylan 600 mg/12,5 mg può essere preso con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati sulfonamidici ([Idroclorotiazide](#)), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Compromissione epatica grave.
- Danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Malattia renovascolare bilaterale emodinamicamente significativa o stenosi grave di un singolo rene funzionante
- Ipokaliemia o ipercalcemia resistenti alla terapia.
- Colestasi e disordini biliari di tipo ostruttivo.
- Iponatremia refrattaria.
- Iperuricemia sintomatica/gotta.
- L'uso concomitante di Eprosartan e Idroclorotiazide Mylan con medicinali contenenti aliskieren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità all'[idroclorotiazide](#) sono più probabili in pazienti con anamnesi di allergia inclusa ipersensibilità ai derivati sulfonamidici.

Pazienti a rischio di danno renale

Alcuni pazienti la cui funzione renale è dipendente da una attività continuata del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. in pazienti con insufficienza cardiaca grave [classificazione NYHA: classe IV], stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale di un rene singolo) sono a rischio di sviluppare oliguria e/o azotemia progressiva e raramente [insufficienza renale](#) acuta durante la terapia con un inibitore del enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). È più probabile che questi eventi si verifichino in pazienti trattati in concomitanza con un diuretico. Gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, quali l'eprosartan, non hanno avuto un'adeguata esperienza terapeutica per determinare se vi è un rischio simile di sviluppare una compromissione della funzione renale in tali pazienti suscettibili. La

funzionalità renale deve essere strettamente monitorata perché in questi pazienti c'è un aumentato rischio di grave ipotensione e di insufficienza renale.

Danno renale e trapianto renale

Quando l'associazione eprosartan/idroclorotiazide deve essere somministrata a pazienti con danno renale, la funzione renale, il livello sierico di potassio e gli acidi urici devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con eprosartan/idroclorotiazide e ad intervalli durante il corso della terapia. Se si nota un

peggioramento della funzionalità renale durante la terapia, il trattamento con eprosartan/idroclorotiazide deve essere rivalutato (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con funzionalità renale ridotta può verificarsi azotemia associata all'idroclorotiazide. Non si ha esperienza con eprosartan/idroclorotiazide in pazienti con trapianto renale.

Compromissione epatica

Quando eprosartan viene somministrato a pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, deve essere esercitata particolare attenzione in quanto vi è un'esperienza limitata in questa popolazione di pazienti. L'idroclorotiazide deve essere utilizzata con cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata dal momento che può causare colestasi intraepatica. Alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico possono portare al coma epatico.

Disturbi metabolici ed endocrini

L'idroclorotiazide può ridurre la tolleranza al glucosio e richiedere quindi un aggiustamento del trattamento antidiabetico (vedere paragrafo 4.5). Il diabete latente può diventare manifesto durante il trattamento con eprosartan/idroclorotiazide.

L'idroclorotiazide alla dose di 12,5 mg nella formulazione dell'eprosartan/idroclorotiazide, ha provocato solo lievi effetti indesiderati di tipo metabolico ed endocrino (aumento del colesterolo sierico e dei trigliceridi). In alcuni pazienti il trattamento con l'idroclorotiazide può causare iperuricemia o gotta. L'uremia correlata all'idroclorotiazide può verificarsi in pazienti con funzionalità renale ridotta.

Squilibrio elettrolitico

L'idroclorotiazide può causare squilibrio idro-elettrolitico (ipokaliemia, iponatremia, ipercalcemia, ipomagnesiemia e alcalosi ipocloremica).

Come per qualsiasi paziente in trattamento con diuretici, deve essere effettuato un controllo periodico degli elettroliti sierici. Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con eprosartan (vedere paragrafo 4.5).

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca che può portare ad una miopia transiente acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di riduzione dell'acuità visiva o dolore oculare e tipicamente si verificano entro ore o settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare ad una perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nell'interrompere il trattamento con idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Se la pressione intraoculare rimane non controllata, occorre considerare la possibilità di pronti trattamenti medici o chirurgici. Fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere anamnesi di allergia ai sulfonamidici o alla penicillina.

Ipotensione

Può verificarsi ipotensione sintomatica in pazienti con deplezione di sodio o di liquidi, ad es. come risultato di dosi elevate di diuretici, restrizione di sale nella dieta, diarrea o vomito. La deplezione di sodio e/o di liquidi deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con eprosartan/idroclorotiazide.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come nel caso di altri vasodilatatori, i pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, devono essere trattati con cautela.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore

dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono sufficientemente agli antiipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone. Di conseguenza, in questi pazienti il trattamento con eprosartan/idroclorotiazide non è raccomandato.

Cardiopatía coronarica

Al momento vi è una limitata esperienza in pazienti con cardiopatía coronarica.

Gravidanza

Durante la gravidanza non deve essere iniziato il trattamento con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. A meno che la continuazione con la terapia a base di antagonisti dei recettori dell'angiotensina II non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Qualora venga accertato lo stato di gravidanza, il trattamento con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altre avvertenze e precauzioni

È stato segnalato che i diuretici tiazidici possono esacerbare o attivare un lupus eritematoso sistemico.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

L'idroclorotiazide può portare a un risultato positivo nei test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni potenziali relative sia all'eprosartan sia all'[Idroclorotiazide](#):

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Sono stati segnalati aumenti reversibili dei livelli sierici di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e raramente con antagonisti dell'angiotensina II. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dalle tiazidi con conseguente possibile aumento del rischio di tossicità da litio. Pertanto non è raccomandato l'uso di eprosartan/idroclorotiazide e del litio in combinazione (vedere paragrafo 4.4). Se l'utilizzo dell'associazione risulta necessario, devono essere attentamente monitorati i livelli sierici di litio.

Uso concomitante da considerare con cautela

Baclofen

Può verificarsi un potenziamento dell'effetto antiipertensivo.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei:

Come con gli ACE-inibitori l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e di FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale che può comprendere insufficienza renale acuta e un aumento dei livelli sierici di potassio, soprattutto in quei pazienti con pre-esistente funzionalità renale debole. La combinazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere eseguito un accurato monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante e successivamente in maniera periodica. L'uso concomitante di losartan con il FANS indometacina ha portato ad una diminuzione dell'efficacia degli antagonisti dell'angiotensina II, un effetto di classe che non può essere escluso.

Uso concomitante da tenere in considerazione

Amifostina

Può verificarsi un potenziamento dell'effetto antiipertensivo.

Altri farmaci antiipertensivi

L'effetto antiipertensivo di eprosartan/idroclorotiazide può essere aumentato dall'uso concomitante di altri farmaci antiipertensivi.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Alcool, barbiturici, narcotici e antidepressivi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Interazioni potenziali relative all'eprosartan:

Uso concomitante non raccomandato

Farmaci che influenzano i livelli di potassio

In base all'esperienza relativa all'utilizzo di altri farmaci che influenzano il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina, ACE inibitori) può indurre un aumento di potassio nel sangue.

Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio quando un farmaco che influenza i livelli di potassio deve essere prescritto insieme a eprosartan/idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni potenziali relative all'idroclorotiazide:

Uso concomitante non raccomandato

Farmaci che influenzano i livelli di potassio

L'effetto di riduzione della kaliemia indotto dall'[idroclorotiazide](#) può essere potenziato dall'uso concomitante di farmaci che determinano perdita di potassio e ipokaliemia

(es. altri diuretici kaliuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Tale utilizzo concomitante non è pertanto raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante da considerare con cautela

Sali di calcio e vitamina D:

I diuretici tiazidici possono provocare un aumento della concentrazione sierica di calcio come risultato della sua diminuita escrezione. Se devono essere prescritti integratori di calcio o medicinali che influenzano i livelli di calcio sierici (ad esempio terapia con vitamina D) occorre monitorare attentamente i livelli sierici di calcio e aggiustare di conseguenza le dosi di calcio.

Colestiramina e resine a base di colestipolo

L'assorbimento dell'[idrocortiazide](#) viene ridotto in presenza di resine a scambio anionico, come colestiramina o colestipolo. Comunque, l'interazione potrebbe essere minimizzata scaglionando la somministrazione dell'idrocortiazide e della resina in modo che l'idrocortiazide sia somministrata almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina.

Glicosidi digitalici:

L'ipokaliemia o l'ipomagnesiemia da tiazidi possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

Farmaci influenzati da alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'elettrocardiogramma quando eprosartan/idrocortiazide viene somministrato insieme a farmaci influenzati da alterati livelli di potassio sierico (ad esempio glicosidi digitalici e antiaritmici) e farmaci (inclusi alcuni antiaritmici) che inducono torsioni di punta (tachicardia ventricolare), essendo l'ipokaliemia di per sé un fattore predisponente le torsioni di punta (tachicardia ventricolare):

- Antiaritmici di classe I (es. chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici: (es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri farmaci (es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina e.v.).

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (es. tubocurarina)

Gli effetti dei rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti possono essere potenziati dall'[idrocortiazide](#).

Farmaci anticolinergici (es. atropina, biperiden)

Aumento della biodisponibilità dei diuretici tiazidici tramite la riduzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico.

Farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali e insulina)

Il trattamento con un tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei farmaci antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina

La metformina deve essere usata con cautela per il rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale legata all'utilizzo dell'[Idroclorotiazide](#).

Beta-bloccanti e diazossido

L'effetto iperglicemizzante dei beta bloccanti e del diazossido può essere potenziato dalle tiazidi.

Amine pressorie (es. noradrenalina):

L'effetto delle amine pressorie può risultare ridotto.

Farmaci impiegati per il trattamento della gotta (probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)

Considerato che l'[idroclorotiazide](#) può indurre un aumento della concentrazione sierica di acido urico, può rendersi necessario un aggiustamento della dose dei farmaci uricosurici. Può risultare necessario un aumento della dose di probenecid o sulfinpirazone. La somministrazione concomitante di una tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Amantadina

Le tiazidi possono aumentare il rischio di effetti indesiderati da amantadina.

Sostanze citotossiche (es. ciclofosfamide, metotrexato)

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e aumentare il loro effetto mielosoppressivo.

Tetracicline

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici e tetracicline aumenta il rischio di incremento della concentrazione di urea indotto dalle tetracicline. Questa interazione è probabile che non si verifichi con la doxiciclina.

Medicinali che abbassano i livelli sierici del sodio:

L'effetto iponatriemico della idroclorotiazide può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di farmaci come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. Si consiglia cautela nella somministrazione a lungo termine di questi farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'impiego di eprosartan/idroclorotiazide non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza a causa degli effetti dei principi attivi di questo farmaco sulla gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'impiego di eprosartan/idroclorotiazide è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica del rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva; comunque un leggero aumento del rischio non può essere escluso. Sebbene non ci siano dati epidemiologici controllati sul rischio con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, possono esistere rischi simili per questa classe di farmaci. A meno che la continuazione della terapia a base di antagonisti dei recettori dell'angiotensina II non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi che abbiano un profilo di

sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Qualora viene accertata una gravidanza, il trattamento con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, occorre iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità nell'uomo (diminuzione della funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se si verifica un'esposizione agli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto antagonisti dei recettori dell'angiotensina II devono essere attentamente monitorati per l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esperienza sull'uso dell'[idroclorotiazide](#) durante la gravidanza è limitata, in particolare durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'[idroclorotiazide](#) attraversa la barriera placentare. Sulla base del meccanismo di azione dell'[idroclorotiazide](#), l'impiego di questo prodotto durante il secondo e il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti neonatali o fetali, quali ittero, squilibri elettrolitici e trombocitopenia. L'[idroclorotiazide](#) non deve essere usata per l'edema gestazionale, l'ipertensione in gravidanza o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza alcun beneficio sull'andamento della malattia. L'[idroclorotiazide](#) non deve essere utilizzata per l'ipertensione essenziale in donne in gravidanza, ad eccezione dei rari casi in cui non esista un'alternativa terapeutica.

Allattamento

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA)

Dal momento che non ci sono informazioni disponibili sull'uso di eprosartan/idroclorotiazide durante l'allattamento, eprosartan/idroclorotiazide non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza durante l'allattamento meglio conosciuti, soprattutto durante l'allattamento di un neonato o di un neonato prematuro.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Tiazidi a dosi elevate causano una intensa diuresi, possono inibire la produzione del latte. L'uso di eprosartan/idroclorotiazide durante l'allattamento non è raccomandato. Se eprosartan/idroclorotiazide viene usato durante l'allattamento, le dosi devono essere tenute le più basse possibili.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità.

I dati preclinici su eprosartan non hanno rivelato nessun effetto sulla fertilità maschile e femminile. Non sono disponibili informazioni precliniche sui possibili effetti della idroclorotiazide sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, tuttavia, sulla base delle sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che eprosartan/idroclorotiazide possa interferire con questa capacità. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, occorre tener presente che, in corso di trattamento dell'ipertensione, possono occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente dei pazienti trattati con eprosartan/idroclorotiazide sono cefalea e disturbi gastrointestinali non specifici che si verificano rispettivamente nell'11% e nell'8% circa dei pazienti (contro il 14% e 8% con placebo).

b. Riassunto delle reazioni avverse

Nella tabella seguente sono riassunte le reazioni avverse verificatesi negli studi clinici controllati con placebo oppure riportate dalla letteratura scientifica. Sotto ciascuna categoria di frequenza le reazioni avverse sono elencate sulla base dei dati relativi all'eprosartan, alla combinazione eprosartan/idroclorotiazide, così come all'idroclorotiazide da sola (vedere note in fondo alla tabella).

Reazioni avverse segnalate in studi clinici controllati verso placebo e in letteratura scientifica

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, ≤1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia		Anemia emolitica*	Agranulocitosi Anemia aplastica Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità			Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperglicemia	Ipokaliemia Iponatremia Ipocloremia Iperuricemia Gotta Ipercolesterolemia			Ipercalcemia Ipomagnesiemia Ipertrigliceridemia Anoressia
Disturbi psichiatrici			Depressione e Ansia Insonnia Nervosismo Disturbi della libido			Irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea**	Capogiro Parestesia				
Patologie dell'occhio						Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario*
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini**			
Patologie vascolari		Ipotensione (es. ortostatica)				Vasculite

)			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite		Edema polmonare* Polmonite*	
Patologie gastrointestinali		Disturbi gastrointestinali non specifici (es. nausea, diarrea, vomito)	Costipazione**	Pancreatite*	
Patologie epatobiliari					Ittero (ittero colestatico intraepatico)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni allergiche cutanee (es. rash, prurito)	Angioedema		Necrosi tossica epidermica Fotosensibilità Lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari**		Lupus eritematoso sistemico
Patologie renali e urinarie					Nefrite interstiziale Insufficienza renale/funzionalità renale ridotta in pazienti a rischio (es. stenosi dell'arteria renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione sessuale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	Piressia		

* Frequenza basata sui dati da letteratura scientifica relativa all'[idroclorotiazide](#)

** Non si sono verificate in frequenza maggiore rispetto al placebo

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati circa il sovradosaggio nell'uomo. Sono stati segnalati casi individuali da esperienze postmarketing dove è stato ingerito un dosaggio fino a 12.000 mg di eprosartan. La maggior parte dei pazienti non ha riportato sintomi. In un soggetto si è verificato collasso circolatorio dopo l'ingestione di 12.000 mg di eprosartan. Il soggetto ha recuperato completamente. Per l'associazione eprosartan/idroclorotiazide il dosaggio massimo ingerito è stato di 3.600 mg di eprosartan/75 mg di idroclorotiazide. È stato segnalato in un caso di tentativo di suicidio. La manifestazione più probabile del sovradosaggio è l'ipotensione.

Altri sintomi che si presentano per lo più come nausea e sonnolenza possono essere dovuti alla disidratazione e alla perdita di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia). Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Eprosartan non viene rimosso attraverso l'emodialisi. Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'[idroclorotiazide](#) attraverso emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Eprosartan in associazione con diuretici, codice ATC: C09DA02.

Eprosartan

L'eprosartan è un antagonista dei recettori per l'angiotensina II non peptidico, non tetrazolico, non difenilico, attivo per via orale che si lega selettivamente al recettore AT₁.

L'angiotensina II gioca un ruolo importante nella fisiopatologia dell'ipertensione. È il principale ormone attivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è un potente vasocostrittore.

L'eprosartan antagonizza nell'uomo l'effetto dell'angiotensina II sulla pressione arteriosa, sul flusso ematico renale e sulla secrezione dell'aldosterone. Il controllo della pressione arteriosa si mantiene per 24 ore senza indurre ipotensione posturale da prima dose o tachicardia riflessa. La sospensione del trattamento con eprosartan non comporta un brusco incremento della pressione arteriosa.

L'eprosartan non compromette i meccanismi di autoregolazione renale. In soggetti maschi adulti sani l'eprosartan ha mostrato di aumentare il flusso plasmatico renale medio.

L'eprosartan non potenzia gli effetti indotti dalla bradichinina (mediati dall'ACE) come ad es. la tosse.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Idroclorotiazide

L'[idroclorotiazide](#) è un noto diuretico tiazidico. I tiazidici agiscono sul meccanismo di riassorbimento degli elettroliti a livello dei tubuli renali, aumentando l'escrezione di acqua, sodio e cloro. L'azione diuretica dell'[idroclorotiazide](#) riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività reninica plasmatica, aumenta la secrezione dell'aldosterone con conseguente aumento dell'eliminazione urinaria di potassio e bicarbonato e diminuzione della concentrazione sierica di potassio. L'effetto antiipertensivo dell'[idroclorotiazide](#) sembra dovuto alla combinazione del meccanismo d'azione diuretico e vascolare diretto (riduzione delle resistenze vascolari).

Eprosartan/Idroclorotiazide 600 mg/12,5 mg

In uno studio clinico controllato con placebo della durata di 8 settimane eseguito su 473 pazienti con ipertensione essenziale si è visto che la combinazione di eprosartan, alla dose di 600 mg e di [idroclorotiazide](#) alla dose di 12,5 mg, è ben tollerata ed efficace.

Eprosartan/Idroclorotiazide 600 mg/12,5 mg ha ridotto la pressione sistolica e diastolica in maniera clinicamente significativa ed è risultato statisticamente superiore ai due componenti somministrati singolarmente e al placebo, malgrado una elevata risposta del placebo ($p=0,08$ tra eprosartan da solo e placebo). La tollerabilità è risultata equivalente per entrambe le associazioni eprosartan/[idroclorotiazide](#) 600 mg/12,5 mg, eprosartan e placebo.

In un altro studio clinico, pazienti con pressione diastolica compresa tra 98 e 114 mmHg, che non avevano risposto sufficientemente al trattamento di 3 settimane con eprosartan 600 mg utilizzato da solo, sono stati trattati con eprosartan/[idroclorotiazide](#) 600 mg/12,5 mg o eprosartan 600 mg da solo per 8 settimane. L'associazione ha provocato una diminuzione ulteriore della pressione sistolica e diastolica statisticamente significativa e clinicamente rilevante in pazienti che non avevano risposto sufficientemente all'eprosartan in monoterapia.

La tollerabilità è risultata ugualmente buona sia per l'associazione che per la monoterapia.

Sono disponibili informazioni limitate nei pazienti con più di 80 anni.

Gli effetti dell'associazione di eprosartan e [idroclorotiazide](#) sulla morbilità e mortalità non sono stati studiati. Studi epidemiologici hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con [Idroclorotiazide](#) riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Eprosartan

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta a seguito di somministrazione orale di eprosartan è circa il 13%. Il picco di concentrazione plasmatica di eprosartan è raggiunto da 1 a 2 ore dopo la sua somministrazione a digiuno. L'emivita di eliminazione terminale di eprosartan è tipicamente compresa tra 5 e 9 ore. Un lieve accumulo (14%) si verifica in relazione all'utilizzo cronico di eprosartan. La somministrazione di eprosartan durante i pasti ne ritarda l'assorbimento, ma non ne riduce la biodisponibilità.

Nel range di dose compreso tra 100 e 800 mg si registra un aumento nell'esposizione a eprosartan leggermente inferiore rispetto a un aumento proporzionale alla dose, probabilmente dovuto alle caratteristiche fisico-chimiche del farmaco.

Distribuzione

Il legame di eprosartan con le proteine plasmatiche è del 98% e non è influenzato da sesso, età, disfunzioni epatiche o danno renale da lieve a moderata. Il legame con le proteine plasmatiche diminuisce in un ristretto numero di pazienti con grave danno renale.

Il volume di distribuzione di eprosartan è circa 13 litri.

Biotrasformazione ed Eliminazione

La clearance plasmatica totale è circa 130 ml/min.

Dopo somministrazione orale di eprosartan marcato [¹⁴C] circa il 90% della radioattività viene recuperata nelle feci. Circa il 7% della dose è escreta nelle urine, l'80% della quale come eprosartan. Sia il valore di AUC che quello di C_{max} dell'eprosartan sono più alti nell'anziano (mediamente di circa due volte), ma ciò non richiede modifiche delle dosi. I valori di AUC (ma non di C_{max}) dell'eprosartan aumentano, mediamente, di circa il 40% in pazienti con compromissione epatica, ma ciò non richiede modifiche delle dosi.

Danno renale

Rispetto ai valori osservati in soggetti con funzione renale normale, i valori medi di AUC e di C_{max} sono risultati di circa il 30% più elevati in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina tra 30 e 59 ml/min) e di circa il 50% più elevati in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina tra 5 e 29 ml/min).

Non vi è differenza nella farmacocinetica tra uomini e donne.

È stato evidenziato che l'eprosartan non inibisce, *in vitro*, gli isoenzimi del citocromo P450 umano CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E e 3A.

Idroclorotiazide

Assorbimento

L'assorbimento dell'[Idroclorotiazide](#) dopo somministrazione orale è relativamente rapido.

Distribuzione

L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

Biotrasformazione ed Eliminazione

Quando viene somministrata a digiuno, l'emivita di eliminazione è 5-15 ore.

L'[Idroclorotiazide](#) non viene metabolizzata e viene rapidamente eliminata per via renale. Almeno il 61% di una dose orale viene eliminato immodificato nell'arco di 24 ore.

Eprosartan e Idroclorotiazide

La co-somministrazione di eprosartan e [idrocloreotiazide](#) non produce effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di ciascuno dei due principi attivi. La biodisponibilità di eprosartan e [idrocloreotiazide](#) non viene influenzata dal cibo, ma l'assorbimento risulta rallentato. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo 4 ore per l'eprosartan e dopo 3 ore per l'[idrocloreotiazide](#).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenziale tossicità della combinazione eprosartan/[idrocloreotiazide](#) dopo somministrazione orale è stata studiata nel ratto e nel cane in studi di durata fino a 3 mesi. Non sono emersi effetti tali da escludere l'uso di dosi terapeutiche nell'uomo. L'organo bersaglio tossicologico è stato il rene. L'associazione eprosartan/[idrocloreotiazide](#) ha indotto modifiche della funzione renale (aumento dell'urea e della creatinina sieriche). Inoltre, la degenerazione e la rigenerazione tubulare renale sono state indotte a dosi più alte nel topo e nel cane, probabilmente a causa di alterazioni dell'emodinamica renale (riduzione della perfusione renale come conseguenza dell'ipotensione che determina ipossia tubulare con degenerazione delle cellule tubulari).

Inoltre, l'associazione ha indotto iperplasia delle cellule juxtaglomerulari, riduzione dei parametri dei globuli rossi e riduzione del peso del cuore. Tali effetti, che si verificano anche con gli ACE-inibitori, sembrano essere dovuti all'azione farmacologica di alte dosi di eprosartan. La rilevanza di tali effetti nell'uomo, in relazione all'utilizzo a dosi terapeutiche dell'associazione eprosartan/[idrocloreotiazide](#), non è nota.

I risultati di studi *in vitro* e *in vivo* con eprosartan e [idrocloreotiazide](#) da soli o in associazione non evidenziano un potenziale genotossico rilevante.

Non sono stati eseguiti studi di carcinogenesi con l'associazione eprosartan/[idrocloreotiazide](#).

La carcinogenesi non è stata osservata in ratti e in topi trattati per due anni con eprosartan alla dose di 600 o 2000 mg/kg/die. L'ampia esperienza d'uso nell'uomo di [idrocloreotiazide](#) non ha mostrato associazioni tra l'utilizzo di questa sostanza e un aumento delle neoplasie.

L'eprosartan, somministrato a coniglie gravide, ha provocato mortalità materna e fetale a 10 mg/kg/die solo durante la fase finale della gravidanza. L'[idrocloreotiazide](#) non aumenta la tossicità embrio-fetale di eprosartan. L'associazione eprosartan/[idrocloreotiazide](#) somministrata per via orale a dosi fino a 3/1 mg/kg/die (eprosartan/[idrocloreotiazide](#)) non ha indotto effetti tossici materni o fetali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato,
Crosprovidone,
Povidone,
Cellulosa microcristallina,
Magnesio stearato,
Amido pregelatinizzato (di mais),
Silice colloidale anidra,
Ossido di ferro giallo (E172),
Polisorbato 80.

Film di rivestimento:

Ipromellosa,

Titanio diossido (E171),
Macrogol (E1521),
Talco,
Ossido di ferro giallo (E172),
Polisorbato 80,
Ossido di ferro nero (E172),
Ossido di ferro rosso (E172).

Inchiostro da stampa:

Shellac,
Ossido di ferro nero (E172),
Glicole propilenico (E1520).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezionamento in blister di PVC/Aclar con PVC bianco opaco laminato con Aclar su di un lato e foglio temperato di alluminio rivestito con lacca sigillata a caldo sull'altro lato (Aclar/PVC/Alluminio).

Confezioni blister da 28 e 56 compresse rivestite con film.
Confezioni calendario in blister da 28 e 56 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042445015 - "600 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER ACLAR/PVC/AL
042445027 - "600 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER ACLAR/PVC/AL
042445039 - "600 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER ACLAR/PVC/AL CON CALENDARIO

042445041 - "600 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER ACLAR/PVC/AL CON CALENDARIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco