RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
TEVETENZ 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa rivestita con film contiene eprosartan mesilato equivalente a 400 mg di Eprosartan.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa rivestita con film.
Tevetenz 400 mg è una compressa rivestita con film di forma ovale, di colore da rosa pallido a rosa chiaro con il marchio "5044" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Eprosartan è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
La dose raccomandata è di 600 mg di eprosartan una volta al giorno.
Il raggiungimento della riduzione massima della pressione arteriosa nella maggior parte dei pazienti può richiedere 2 o 3 settimane di trattamento.
Eprosartan può essere utilizzato come monoterapia o in associazione con altri antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare, l'aggiunta di un diuretico tiazidico come l'idroclorotiazide o un bloccante dei canali del calcio quale la nifedipina a rilascio prolungato, ha dimostrato di avere un effetto additivo con eprosartan.

Eprosartan può essere somministrato durante o lontano dai pasti.

Non ci sono limitazioni alla durata del trattamento.

Pazienti anziani
Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Dosaggio in pazienti con compromissione epatica
L'esperienza in pazienti con insufficienza epatica è limitata (vedere paragrafo 4.3).

Dosaggio in pazienti con danno renale
In pazienti con danno renale moderato o grave (clearance della creatinina < 60 ml/min), la dose giornaliera non deve superare i 600 mg.

Pazienti pediatrici
L'uso di Tevetenz non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota all'eprosartan o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Compromissione epatica grave.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Malattia nefrovascolare bilaterale significativa dal punto di vista emodinamico o stenosi severa di un solo rene funzionante.
- L'uso concomitante di Tevetenz con medicinali contenenti aliskiren 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

Compromissione epatica
Quando eprosartan viene utilizzato in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, deve essere prestata particolare attenzione poichè l'esperienza in tale popolazione di pazienti è limitata.

Danno renale
Nessun aggiustamento della dose è richiesto nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min o di pazienti sottoposti a dialisi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Pazienti dipendenti dal sistema renina–angiotensina–aldosterone

Durante la terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) alcuni pazienti la cui funzione renale dipende dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es.: pazienti con insufficienza cardiaca grave [classificazione NYHA: classe IV]**,** stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale di un rene solitario) presentano il rischio di sviluppare oliguria e/o azotemia progressiva e raramente insufficienza renale acuta. Tali eventi hanno una maggiore probabilità di manifestarsi in pazienti trattati contemporaneamente con un diuretico. Per quanto riguarda i bloccanti dei recettori dell'Angiotensina II come l'eprosartan, non si ha un'adeguata esperienza clinica per determinare se c'è un rischio analogo di riduzione della funzione renale in tali pazienti. Quando l'eprosartan deve essere utilizzato in pazienti con danno renale, deve essere valutata la funzione renale prima di iniziare il trattamento con eprosartan ed a intervalli regolari durante il corso della terapia. Se si osserva un peggioramento della funzione renale nel corso della terapia, il trattamento con eprosartan deve essere rivalutato.

Sulla base dell'esperienza con altri farmaci di questa classe, e anche con ACE inibitori, sono state incluse le seguenti precauzioni:

Iperpotassiemia

Durante il trattamento con altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può insorgere iperpotassiemia, specialmente in presenza di danno renale e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda un monitoraggio adeguato dei livelli sierici di potassio nei pazienti a rischio.

Sulla base dell'esperienza acquisita con altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (ad es. eparina) può indurre un aumento del potassio sierico e perciò questi farmaci devono essere usati con cautela in associazione con Tevetenz.

Duplice 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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
In pazienti affetti da iperaldosteronismo primario il trattamento con Eprosartan non è raccomandato.

Ipotensione
Può verificarsi ipotensione sintomatica in pazienti con grave riduzione del sodio e/o ipovolemia (ad es.: terapia con diuretici a dosi elevate).
Queste condizioni devono essere corrette prima dell'inizio della terapia.

Malattia coronarica
L'esperienza nei pazienti con malattie coronariche è limitata.

Stenosi della valvola aortica e mitralica/Cardiomiopatia ipertrofica
Come tutti i vasodilatatori, eprosartan deve essere usato con cautela in pazienti con stenosi della valvola aortica e mitralica o cardiomiopatia ipertrofica.

Trapianto renale
Non si ha esperienza in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale.

Gravidanza
La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altre avvertenze e precauzioni
Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'eprosartan e gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II risultano apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei soggetti di colore rispetto ai soggetti non di colore, probabilmente per una piu' alta prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione di colore con ipertensione.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Dato che sono stati osservati, in studi clinici controllati verso placebo, livelli sierici di potassio significativamente elevati e sulla base dell'esperienza acquisita con altri farmaci che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, 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 (ad es. eparina) può indurre iperpotassiemia.

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).

L'effetto antipertensivo può essere potenziato da altri antipertensivi.

Tossicità e un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio sono state osservate durante la contemporanea terapia con preparati a base di litio e ACE inibitori. Non può essere esclusa la possibilità di un effetto simile dopo terapia con eprosartan, e si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio in caso di uso concomitante.
Eprosartan ha mostrato *in vitro* di non inibire gli enzimi CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E e 3A del citocromo P450 umano.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Come con gli ACE inibitori, l’uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina IIe dei FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, che include possibile insufficienza renale acuta e un aumento di potassio serico, soprattutto nei pazienti con una scarsa funzione renale pre-esistente. L’associazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l’inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente.
L’uso concomitante di losartan con il FANS indometacina ha portato ad una diminuzione dell’efficacia dell’antagonista del recettore dell’angiotensina II; non si può escludere un effetto di classe.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
Gravidanza
L’uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina IInon è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L’uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina IIè controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L’evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito di esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non ci siano dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell’angiotensina II, un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l’uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina IIdeve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che nella donna l’esposizione alla terapia con antagonisti del recettore dell’angiotensina II durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell’ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un’esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina IIdal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento
Poichè non sono disponibili dati relativi all'uso di Tevetenz durante l'allattamento, Tevetenz non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

L'effetto di Eprosartan sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari non è stato studiato; tuttavia, sulla base delle sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che il farmaco possa interferire con questa capacità. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, si deve tener presente che, in corso di trattamento dell'ipertensione, possono occasionalmente verificarsi capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Le più comuni reazioni avverse segnalate in pazienti trattati con Eprosartan sono mal di testa e disturbi gastrointestinali aspecifici, che approssimativaamente si manifestano rispettivamente nell'11% e 8%, dei pazienti.

EVENTI AVVERSI IN PAZIENTI TRATTATI CON EPROSARTAN PARTECIPANTI A STUDI CLINICI (n=2316)

MedDRA per sistemi ed organi	Molto comuni ≥1/10	Comuni ≥1/100, < 1/10	Non comuni ≥1/1.000, < 1/100
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa*	Capogiri*	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite	

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

MedDRA per sistemi ed organi	Molto comuni ≥1/10	Comuni ≥1/100, < 1/10	Non comuni ≥1/1.000, < 1/100
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni allergiche cutanee (ad es. eruzione cutanea, prurito)	Angioedema*
Patologie gastrointestinali		Disturbi gastrointestinali aspecifici (ad es. nausea, diarrea, vomito)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	

* Non si sono manifestati con frequenza maggiore rispetto al placebo

In aggiunta agli eventi avversi riportati durante gli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati spontaneamente dopo la commercializzazione di eprosartan. Non è stato possibile effettuare una stima della frequenza con i dati disponibili (non nota).

Patologie renali ed urinarie
Funzionalità renale compromessa compresa l'insufficienza renale in pazienti a rischio (ad es. stenosi dell'arteria renale)

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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sono disponibili dati limitati circa il sovradosaggio nell'uomo. Sono stati riportati casi individuali da esperienze postmarketing dove é stato ingerito un dosaggio fino a 12.000 mg. La maggior parte dei pazienti non ha riportato sintomi. In un soggetto si é verificato collasso circolatorio dopo l'ingestione di 12.000 mg di Eprosartan. Il soggetto ha recuperato completamente. La manifestazione più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione. Qualora si verificasse ipotensione sintomatica, deve essere intrapreso un trattamento di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Eprosartan: codice ATC: C09CA02.
Eprosartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, non-tetrazolico, non-bifenilico, di sintesi, attivo per via orale. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore e un ormone attivo primario del sistema renina-angiotensina-aldosterone che gioca un ruolo importante nella fisiopatologia dell'ipertensione.
Eprosartan antagonizza nel volontario sano l'effetto dell'angiotensina II sulla pressione arteriosa, sul flusso ematico renale e sulla secrezione di aldosterone. Il controllo della pressione arteriosa si mantiene per 24 ore senza ipotensione posturale o tachicardia riflessa. La sospensione del trattamento con eprosartan non comporta un brusco incremento (effetto rebound) della pressione arteriosa.
Eprosartan è stato valutato in pazienti affetti da ipertensione da lieve a moderata (pressione diastolica misurata in posizione seduta ≥95 mmHg e <115 mmHg) ed in pazienti con ipertensione grave (pressione diastolica misurata in posizione seduta ≥115 mmHg e ≤125 mmHg).
Nel corso di sperimentazioni cliniche è stato osservato che dosi fino a 1200 mg al giorno, per 8 settimane, sono efficaci senza apparente relazione tra dose ed incidenza di eventi avversi.
Nei pazienti con ipertensione la riduzione della pressione arteriosa non ha provocato modificazioni della frequenza cardiaca.
Effetti positivi di eprosartan sulla riduzione della mortalità e della morbidità cardiovascolare non sono attualmente noti.
Eprosartan non compromette i meccanismi di autoregolazione renale. In soggetti maschi adulti normali ha dimostrato di aumentare il flusso plasmatico renale effettivo medio. Eprosartan non compromette la funzionalità renale in pazienti con ipertensione essenziale ed in pazienti con insufficienza renale; non riduce il tasso di filtrazione glomerulare in

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

soggetti maschi normali, in pazienti con ipertensione o in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. Eprosartan ha un effetto natriuretico in soggetti normali sottoposti a dieta iposodica e può essere somministrato senza problemi a pazienti con ipertensione essenziale ed a pazienti con vari gradi di insufficienza renale, senza causare ritenzione di sodio o deterioramento della funzionalità renale.
Eprosartan non influenza significativamente l'escrezione urinaria di acido urico.
Eprosartan non potenzia gli effetti correlati alla bradichinina (mediati dall'ACE), come la tosse. In uno studio specifico per comparare l'incidenza della tosse in pazienti trattati con eprosartan e con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca persistente in pazienti trattati con eprosartan (1,5%) è risultata significativamente più bassa ($p<0,05$) di quella osservata in pazienti trattati con un ACE inibitore (5,4%). In un ulteriore studio effettuato per valutare l'incidenza della tosse in pazienti con precedenti di tosse a seguito di trattamento con ACE inibitori, l'incidenza di tosse secca persistente è stata del 2,6% con eprosartan, del 2,7% con placebo e del 25,0% con un ACE inibitore ($p<0,01$% eprosartan verso ACE inibitore).
L'effetto di eprosartan sulla riduzione della pressione arteriosa, valutato in tre studi clinici (pazienti totali=791), è risultato almeno sovrapponibile a quello osservato con l'ACE inibitore enalapril. In uno di questi studi, condotto su pazienti affetti da ipertensione grave, è stata riportata una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa sistolica per eprosartan rispetto ad enalapril, misurata sia in posizione seduta che eretta.

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità assoluta a seguito di singola somministrazione orale di 300 mg di eprosartan è di circa il 13% dovuta ad un limitato assorbimento orale. Il picco di concentrazione plasmatica di eprosartan somministrato a digiuno per via orale è raggiunto tra 1 e 2 ore. Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi tra 100 e 200 mg, ma meno proporzionali tra 400 e 800 mg. L'emivita di eprosartan somministrato per via orale è tipicamente compresa tra 5 e 9 ore. Eprosartan non dà luogo a significativi fenomeni di accumulo a seguito di uso cronico. La somministrazione di eprosartan assieme al cibo ritarda l'assorbimento con lievi modifiche (<25%) della Cmax e dell'AUC, senza rilevanza clinica.
Il legame di eprosartan con le proteine plasmatiche è elevato (circa il 98%) e costante per le concentrazioni raggiungibili alle dosi terapeutiche. L'entità del legame con le proteine plasmatiche non è influenzata da sesso, età, insufficienza epatica o renale lieve/moderata, ma è stata osservata una sua riduzione in un limitato numero di pazienti con insufficienza renale grave.
A seguito di somministrazione endovenosa di [^{14}C]-eprosartan, circa il 61% della radioattività è recuperata nelle feci e il 37% circa nelle urine. Dopo somministrazione orale di [^{14}C]-eprosartan, circa il 90% della radioattività è recuperata nelle feci e circa il 7% nelle urine.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A seguito di somministrazione orale ed endovenosa di [^{14}C]-eprosartan nell'uomo, eprosartan è stato l'unico composto, correlabile al trattamento, ritrovato nel plasma e nelle feci. Nelle urine, circa il 20% della radioattività è escreta sotto forma di acilglucuronide dell'eprosartan, mentre il restante 80% viene eliminato come farmaco immodificato.
Il volume di distribuzione di eprosartan è di circa 13 litri; la clearance plasmatica totale è di circa 130 ml/min e all'eliminazione di eprosartan contribuiscono sia l'escrezione biliare che renale.
Sia il valore di AUC che quello di Cmax di eprosartan aumentano nell'anziano (mediamente di circa due volte), ma ciò non richiede modifiche di dosaggio.
Dopo somministrazione di 100 mg di eprosartan in dose singola, i valori di AUC (ma non di Cmax) aumentano, mediamente, di circa il 40% in pazienti con insufficienza epatica.
Rispetto ai valori osservati in soggetti con funzionalità renale normale, i valori medi di AUC e di Cmax sono stati circa il 30% più alti in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina di 30 – 59 ml/min), circa il 50% più elevati in un numero limitato di pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina di 5 – 29 ml/min) e circa il 60% in pazienti sottoposti a dialisi.
I parametri farmacocinetici di eprosartan non differiscono nei due sessi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia generale:
a) Tossicità acuta:
Non sono stati osservati casi di mortalità nel ratto e nel topo a dosi fino a 3000 mg/kg e nel cane fino a 1000 mg/kg.
b) Tossicità cronica:
In studi di tossicità cronica, eprosartan (somministrato per via orale a dosaggi fino a 1000 mg/kg/die, fino a sei mesi) non ha provocato alcun fenomeno tossico nel ratto.
Nel cane, eprosartan ha causato una riduzione dei parametri dei globuli rossi (conta eritrocitaria, emoglobina, ematocrito) a dosi di 30 mg/kg/die o superiori a seguito di somministrazione orale fino a sei mesi; tuttavia i valori di tali parametri sono tornati alla normalità a un anno, nonostante la somministrazione del farmaco fosse proseguita.
c) Tossicità nel periodo riproduttivo e dello sviluppo:
Eprosartan, somministrato a coniglie gravide, ha indotto mortalità materna e fetale alla dose di 10 mg/kg/die solo durante la fase finale della gravidanza.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Al dosaggio di 3 mg/kg/die è stata osservata solo tossicità materna senza effetti a livello fetale.
d) Tossicità genetica:
Una serie di test in vitro ed in vivo non ha evidenziato fenomeni genotossici.
e) Cancerogenicità:
Nessuna osservazione relativa al potenziale cancerogenico del prodotto è stata rilevata in ratti ed in topi trattati per due anni rispettivamente a dosi di 600 e 2000 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato,
Cellulosa microcristallina,
Amido pregelatinizzato,
Croscarmellosa sodica,-
Magnesio stearato,
Acqua depurata.

Film di rivestimento:
Ipromellosa (E464),
Titanio diossido (E171),
Macrogol 400,
Polisorbato 80 (E433),
Ossido di ferro giallo (E172),
Ossido di ferro rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionamento in blister bianchi di PVC/ PCTFE /Al o flaconi in HDPE con tappo in polipropilene.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Confezionamento in blister: 4, 7, 14, 28, 50 (5x10), 56, 98, 280 (10x28) compresse rivestite con film

Confezionamento in flaconi: 100 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
BGP Products S.r.l., Viale Giorgio Ribotta 11 – 00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
14-28-56-100-280 cpr rivestite con film da 400 mg - AIC n. 033331 087-099-101-113-125

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
07/10/1997 - 17/04/2007 (rinnovo)

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
TEVETENZ 600 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa rivestita con film contiene eprosartan mesilato equivalente a 600 mg di Eprosartan.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa rivestita con film.
Tevetenz 600 mg è una compressa rivestita con film di forma oblunga, di colore bianco con il marchio "5046" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Eprosartan è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
La dose raccomandata è di 600 mg di eprosartan una volta al giorno.
Il raggiungimento della riduzione massima della pressione arteriosa, nella maggior parte dei pazienti, può richiedere 2 o 3 settimane di trattamento.
Eprosartan può essere utilizzato come monoterapia o in associazione con altri antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare, l'aggiunta di un diuretico tiazidico come l'idroclorotiazide o un bloccante dei canali del calcio quale la nifedipina a rilascio prolungato, ha dimostrato di avere un effetto additivo con Eprosartan.

Eprosartan può essere somministrato durante o lontano dai pasti.

Non ci sono limitazioni alla durata del trattamento.

Pazienti anziani
Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Dosaggio in pazienti concompromissione epatica
L'esperienza in pazienti con compromissione epatica è limitata (vedere paragrafo 4.3).

Dosaggio in pazienti con danno renale
In pazienti con danno renale moderato o grave (clearance della creatinina < 60 ml/min), la dose giornaliera non deve superare i 600 mg.

Pazienti pediatrici
L'uso di Tevetenz non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota all'eprosartan o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Compromissione epatica grave.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Malattia nefrovascolare bilaterale significativa dal punto di vista emodinamico o stenosi severa di un solo rene funzionante.
- L'uso concomitante di Tevetenz con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione epatica
Quando Eprosartan viene utilizzato in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, deve essere prestata particolare attenzione poiché l'esperienza in tale popolazione di pazienti è limitata.

Danno renale
Nessun aggiustamento della dose è richiesto nei pazienti con danno renale lieve o moderato (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min o di pazienti sottoposti a dialisi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Pazienti dipendenti dal sistema renina–angiotensina–aldosterone

Durante la terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) alcuni pazienti la cui funzione renale dipende dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es.: pazienti con insufficienza cardiaca grave [classificazione NYHA: classe IV]**,** stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale di un rene solitario), presentano il rischio di sviluppare oliguria e/o azotemia progressiva e raramente insufficienza renale acuta. Tali eventi hanno una maggiore probabilità di manifestarsi in pazienti trattati contemporaneamente con un diuretico. Per quanto riguarda i bloccanti dei recettori dell'Angiotensina II come l'eprosartan, non si ha un'adeguata esperienza clinica per determinare se c'è un rischio analogo di riduzione della funzione renale in tali pazienti. Quando l'eprosartan deve essere utilizzato in pazienti con danno renale, deve essere valutata la funzione renale prima di iniziare il trattamento con eprosartan ed a intervalli regolari durante il corso della terapia. Se si osserva un peggioramento della funzione renale nel corso di terapia, il trattamento con eprosartan deve essere rivalutato.

Sulla base dell'esperienza con altri farmaci di questa classe, e anche con ACE inibitori, sono state incluse le seguenti precauzioni:

Iperpotassiemia

Durante il trattamento con altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può insorgere iperpotassiemia, specialmente in presenza di danno renale e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda un monitoraggio adeguato dei livelli sierici di potassio nei pazienti a rischio.

Sulla base dell'esperienza acquisita con altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (ad es. eparina) può indurre un aumento del potassio sierico e perciò questi farmaci devono essere usati con cautela in associazione con Tevetenz.

Duplice 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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
In pazienti affetti da iperaldosteronismo primario il trattamento con eprosartan non è raccomandato.

Ipotensione
Può verificarsi ipotensione sintomatica in pazienti con grave riduzione del sodio e/o ipovolemia (ad es.: terapia con diuretici a dosi elevate).
Queste condizioni devono essere corrette prima dell'inizio della terapia.

Malattia coronarica
L'esperienza nei pazienti con malattie coronariche è limitata.

Stenosi della valvola aortica e mitralica/Cardiomiopatia ipertrofica
Come tutti i vasodilatatori, Eprosartan deve essere usato con cautela in pazienti con stenosi della valvola aortica e mitralica o cardiomiopatia ipertrofica.

Trapianto renale
Non si ha esperienza in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale.

Gravidanza
La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altre avvertenze e precauzioni
Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'Eprosartan e gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II risultano apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei soggetti di colore rispetto ai soggetti non di colore, probabilmente per una piu' alta prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione di colore con ipertensione.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Dato che sono stati osservati, in studi clinici controllati verso placebo, livelli sierici di potassio significativamente elevati e sulla base dell'esperienza acquisita con altri farmaci che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, 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 (ad es. eparina) può indurre iperpotassiemia.

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).

L'effetto antipertensivo può essere potenziato da altri antipertensivi.

Tossicità e un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio sono state osservate durante la contemporanea terapia con preparati a base di litio e ACE inibitori. Non può essere esclusa la possibilità di un effetto simile dopo terapia con eprosartan, e si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio in caso di uso concomitante.
Eprosartan ha mostrato *in vitro* di non inibire gli enzimi CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E e 3A del citocromo P450 umano.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Come con gli ACE inibitori, l'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e dei FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, che include possibile insufficienza renale acuta e un aumento di potassio serico, soprattutto nei pazienti con una scarsa funzione renale pre-esistente. L'associazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente.
L'uso concomitante di losartan con il FANS indometacina ha portato ad una diminuzione dell'efficacia dell'antagonista del recettore dell'angiotensina II; non si può escludere un effetto di classe.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito di esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non ci siano dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio._I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento
Poichè non sono disponibili dati relativi all'uso di Tevetenz durante l'allattamento, Tevetenz non è raccomandato e sono da preferire trattamenti antipertensivi alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
L'effetto di Eprosartan sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari non è stato studiato; tuttavia, sulla base delle sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che il farmaco possa interferire con questa capacità. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, si deve tener presente che, in corso di trattamento dell'ipertensione, possono occasionalmente verificarsi capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati
Le più comuni reazioni avverse segnalate in pazienti trattati con Eprosartan sono mal di testa e disturbi gastrointestinali aspecifici, che approssimativamente si manifestano rispettivamente nell'11% e 8% dei pazienti.

EVENTI AVVERSI IN PAZIENTI TRATTATI CON EPROSARTAN PARTECIPANTI A STUDI CLINICI (n=2316)

Classificazione MedDRA per sistemi ed organi	Molto comuni ≥1/10	Comuni ≥1/100, < 1/10	Non comuni ≥1/1.000, < 1/100
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa*	Capogiri*	
Patologie vascolari			Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite	
Patologie della cute e del tessuto		Reazioni allergiche	Angioedema*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione MedDRA per sistemi ed organi	Molto comuni ≥1/10	Comuni ≥1/100, < 1/10	Non comuni ≥1/1.000, < 1/100
sottocutaneo		cutanee (ad es. eruzione cutanea, prurito)	
Patologie gastrointestinali		Disturbi gastrointestinali aspecifici (ad es. nausea, diarrea, vomito)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	

* Non si sono manifestati con frequenza maggiore rispetto al placebo

In aggiunta agli eventi avversi riportati durante gli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati spontaneamente dopo la commercializzazione di eprosartan. Non è stato possibile effettuare una stima della frequenza con i dati disponibili (non nota).

Patologie renali ed urinarie
Funzionalità renale compromessa compresa l'insufficienza renale in pazienti a rischio (ad es. stenosi dell'arteria renale)

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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio
Sono disponibili dati limitati circa il sovradosaggio nell'uomo. Sono stati riportati casi individuali da esperienze postmarketing dove é stato ingerito un dosaggio fino a 12.000 mg. La maggior parte dei pazienti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

non ha riportato sintomi. In un soggetto si é verificato collasso circolatorio dopo l'ingestione di 12.000 mg di Eprosartan. Il soggetto ha recuperato completamente. La manifestazione più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione. Qualora si verificasse ipotensione sintomatica, deve essere intrapreso un trattamento di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: Eprosartan: codice ATC: C09CA02.
Eprosartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, non-tetrazolico, non-bifenilico, di sintesi, attivo per via orale. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore e un ormone attivo primario del sistema renina-angiotensina-aldosterone che gioca un ruolo importante nella fisiopatologia dell'ipertensione.
Eprosartan antagonizza nel volontario sano l'effetto dell'angiotensina II sulla pressione arteriosa, sul flusso ematico renale e sulla secrezione di aldosterone. Il controllo della pressione arteriosa si mantiene per 24 ore senza ipotensione posturale o tachicardia riflessa. La sospensione del trattamento con eprosartan non comporta un brusco incremento (effetto rebound) della pressione arteriosa.
Eprosartan è stato valutato in pazienti affetti da ipertensione da lieve a moderata (pressione diastolica misurata in posizione seduta ≥95 mmHg e <115 mmHg) ed in pazienti con ipertensione grave (pressione diastolica misurata in posizione seduta ≥115 mmHg e ≤125 mmHg).
Nel corso di sperimentazioni cliniche è stato osservato che dosi fino a 1200 mg al giorno, per 8 settimane, sono efficaci senza apparente relazione tra dose ed incidenza di eventi avversi.
Nei pazienti con ipertensione la riduzione della pressione arteriosa non ha provocato modificazioni della frequenza cardiaca.

Nello studio MOSES (morbidità e mortalità a seguito di ictus, eprosartan verso nitrendipina per la prevenzione secondaria) 1405 pazienti ipertesi con storia di eventi cerebrovascolari sono stati trattati con eprosartan o nitrendipina. Nel gruppo eprosartan, il 78 % dei pazienti ha ricevuto 600 mg una volta al giorno; il 12 % fino a 800 mg al giorno; nel gruppo nitrendipina, il 47 % ha ricevuto 10 mg e il 42 % 20 mg al giorno (l'11 % fino a 40 mg) in uno studio in aperto prospettico randomizzato con valutazione degli endpoint in cieco. L'endpoint composito primario comprendeva tutte le cause di mortalità, eventi cerebrovascolari (TIA,

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

PRIND, ictus) ed eventi cardiovascolari (angina instabile, infarto miocardico, scompenso cardiaco, embolia polmonare e aritmia cardiaca mortale) compresi gli eventi ricorrenti. I target di pressione arteriosa sono stati raggiunti e mantenuti in entrambi i bracci di trattamento nel corso dello studio. L'endpoint primario ha mostrato un risultato significativamente superiore nel gruppo eprosartan (riduzione del rischio del 21%). Nell'analisi del primo evento la riduzione numerica del rischio è stata del 12% per gli endpoint cerebrovascolari e del 30% per gli endpoint cardiovascolari. Questi risultati sono stati principalmente dovuti ad una riduzione dell'incidenza del TIA/PRIND, dell'angina instabile e dello scompenso cardiaco. Nel complesso la mortalità è stata numericamente inferiore nel gruppo trattato con nitrendipina; nel gruppo eprosartan sono morti 57 pazienti su 681 contro 52 su 671 pazienti nel gruppo nitrendipina (rischio relativo 1,07, 95 % CI 0,73 -1,56, p= 0,725). L'infarto miocardico mortale o non mortale si è verificato in 18 contro 20 pazienti e l'ictus in 36 contro 42 pazienti, cioè numericamente a favore dell'eprosartan. Per l'endpoint primario, l'effetto dell'eprosartan è sembrato essere più evidente in pazienti che non assumevano beta-bloccanti.

Eprosartan non compromette i meccanismi di autoregolazione renale. In soggetti maschi adulti normali ha dimostrato di aumentare il flusso plasmatico renale effettivo medio. Eprosartan non compromette la funzionalità renale in pazienti con ipertensione essenziale ed in pazienti con insufficienza renale; non riduce il tasso di filtrazione glomerulare in soggetti maschi normali, in pazienti con ipertensione o in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. Eprosartan ha un effetto natriuretico in soggetti normali sottoposti a dieta iposodica e può essere somministrato senza problemi a pazienti con ipertensione essenziale ed a pazienti con vari gradi di insufficienza renale, senza causare ritenzione di sodio o deterioramento della funzionalità renale.
Eprosartan non influenza significativamente l'escrezione urinaria di acido urico.
Eprosartan non potenzia gli effetti correlati alla bradichinina (mediati dall'ACE), come la tosse. In uno studio specifico per comparare l'incidenza della tosse in pazienti trattati con eprosartan e con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca persistente in pazienti trattati con eprosartan (1,5%) è risultata significativamente più bassa ($p<0,05$) di quella osservata in pazienti trattati con un ACE inibitore (5,4%). In un ulteriore studio effettuato per valutare l'incidenza della tosse in pazienti con precedenti di tosse a seguito di trattamento con ACE inibitori, l'incidenza di tosse secca persistente è stata del 2,6% con eprosartan,

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

del 2,7% con placebo e del 25,0% con un ACE inibitore (p<0,01% eprosartan verso ACE inibitore).
L'effetto di eprosartan sulla riduzione della pressione arteriosa, valutato in tre studi clinici (pazienti totali=791), è risultato almeno sovrapponibile a quello osservato con l'ACE inibitore enalapril. In uno di questi studi, condotto su pazienti affetti da ipertensione grave, è stata riportata una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa sistolica per eprosartan rispetto ad enalapril, misurata sia in posizione seduta che eretta.

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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità assoluta a seguito di singola somministrazione orale di 300 mg di eprosartan è di circa il 13% dovuta ad un limitato assorbimento orale. Il picco di concentrazione plasmatica di eprosartan somministrato a digiuno per via orale è raggiunto tra 1 e 2 ore. Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi tra 100 e 200 mg, ma meno proporzionali tra 400 e 800 mg. L'emivita di eprosartan somministrato per via orale è tipicamente compresa tra 5 e 9 ore. Eprosartan non dà luogo a significativi fenomeni di accumulo a seguito di uso cronico. La somministrazione di eprosartan assieme al cibo ritarda l'assorbimento con lievi modifiche (<25%) della Cmax e dell'AUC, senza rilevanza clinica.

Il legame di eprosartan con le proteine plasmatiche è elevato (circa il 98%) e costante per le concentrazioni raggiungibili alle dosi terapeutiche. L'entità del legame con le proteine plasmatiche non è influenzata da sesso, età, insufficienza epatica o renale lieve/moderata, ma è stata osservata una sua riduzione in un limitato numero di pazienti con insufficienza renale grave.

A seguito di somministrazione endovenosa di [^{14}C]-eprosartan, circa il 61% della radioattività è recuperata nelle feci e il 37% circa nelle urine. Dopo somministrazione orale di [^{14}C]-eprosartan, circa il 90% della radioattività è recuperata nelle feci e circa il 7% nelle urine.

A seguito di somministrazione orale ed endovenosa di [^{14}C]-eprosartan nell'uomo, eprosartan è stato l'unico composto, correlabile al trattamento, ritrovato nel plasma e nelle feci. Nelle urine, circa il 20% della radioattività è escreta sotto forma di acilglucuronide dell'eprosartan, mentre il restante 80% viene eliminato come farmaco immodificato.

Il volume di distribuzione di eprosartan è di circa 13 litri; la clearance plasmatica totale è di circa 130 ml/min e all'eliminazione di eprosartan contribuiscono sia l'escrezione biliare che renale.

Sia il valore di AUC che quello di Cmax di eprosartan aumentano nell'anziano (mediamente di circa due volte), ma ciò non richiede modifiche di dosaggio.

Dopo somministrazione di 100 mg di eprosartan in dose singola, i valori di AUC (ma non di Cmax) aumentano, mediamente, di circa il 40% in pazienti con insufficienza epatica.

Rispetto ai valori osservati in soggetti con funzionalità renale normale, i valori medi di AUC e di Cmax sono stati circa il 30% più alti in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina di 30 – 59 ml/min), circa il 50% più elevati in un numero limitato di pazienti con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

insufficienza renale grave (clearance della creatinina di 5 – 29 ml/min) e circa il 60% in pazienti sottoposti a dialisi.
I parametri farmacocinetici di eprosartan non differiscono nei due sessi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Tossicologia generale:
a) Tossicità acuta:
Non sono stati osservati casi di mortalità nel ratto e nel topo a dosi fino a 3000 mg/kg di peso corporeo e nel cane fino a 1000 mg/kg di peso corporeo.
b) Tossicità cronica:
In studi di tossicità cronica, eprosartan (somministrato per via orale a dosaggi fino a 1000 mg/kg di peso corporeo/die, fino a sei mesi) non ha provocato alcun fenomeno tossico nel ratto.
Nel cane, eprosartan ha causato una riduzione dei parametri dei globuli rossi (conta eritrocitaria, emoglobina, ematocrito) a dosi di 30 mg/kg di peso corporeo/die o superiori a seguito di somministrazione orale fino a sei mesi; tuttavia i valori di tali parametri sono tornati alla normalità a un anno, nonostante la somministrazione del farmaco fosse proseguita.
c) Tossicità nel periodo riproduttivo e dello sviluppo:
Eprosartan, somministrato a coniglie gravide, ha indotto mortalità materna e fetale alla dose di 10 mg/kg di peso corporeo/die solo durante la fase finale della gravidanza.
Al dosaggio di 3 mg/kg di peso corporeo/die è stata osservata solo tossicità materna senza effetti a livello fetale.
d) Tossicità genetica:
Una serie di test in vitro ed in vivo non ha evidenziato fenomeni genotossici.
e) Cancerogenicità:
Nessuna osservazione relativa al potenziale cancerogenico del prodotto è stata rilevata in ratti ed in topi trattati per due anni rispettivamente a dosi di 600 e 2000 mg/kg di peso corporeo/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato,
Cellulosa microcristallina,
Amido pregelatinizzato,
Crospovidone,
Magnesio stearato,
Acqua depurata.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Film di rivestimento:
Ipromellosa (E464),
Titanio diossido (E171),
Macrogol 400,
Polisorbato 80 (E433).

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Confezionamento in blister bianchi di PVC/ PCTFE/Al o di PVC/PVDC/Al o flaconi in HDPE con tappo in polipropilene.

Confezionamento in blister: 14–28–56–98-280 (10x28) compresse rivestite con film

Confezionamento in flaconi: 100 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
BGP Products S.r.l., Viale Giorgio Ribotta 11 – 00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
14-28-56-98-100-280 cpr rivestite con film da 600 mg - AIC n. 033331 137-149-152-164-188-176.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

11. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07/10/1997 – 17/04/2007 (rinnovo)

12. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).