**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

**TEVETEN** 600 mgεπικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eprosartan mesylate, ισοδύναμη με 600mg eprosartan.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγρ. 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Tα Teveten600 mg είναι σχήματος κάψουλας, λευκά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την εκτύπωση «5046» στη μία πλευρά τους.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις**

Η επροσαρτάνη ενδείκνυται στη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg επροσαρτάνης, μια φορά την ημέρα.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους περισσότερους ασθενείς επιτυγχάνεται μέσα σε διάστημα 2 ως 3 εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής.

Η επροσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά. Συγκεκριμένα, η προσθήκη ενός θειαζιδικού διουρητικού, όπως η υδροχλωροθειαζίδη ή ενός αναστολέα διαύλων ασβεστίου, όπως η νιφεδιπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης, έχει αποδειχθεί ότι έχει συνεργική δράση με την επροσαρτάνη.

Η επροσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Η διάρκεια της αγωγής δεν είναι περιορισμένη.

**Γηριατρικοί ασθενείς**

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

**Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια**

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπ. Παράγραφο 4.3).

# Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <60ml/min), η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 600 mg.

**Παιδιατρικοί Ασθενείς**

Το Teveten δεν συνιστάται για χορήγηση σε παιδιά και εφήβους λόγω της έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

**4.3 Aντενδείξεις**

Γνωστή υπερευαισθησία στην επροσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλεπ. παραγράφους 4.4. και 4.6).

Αιμοδυναμικά σημαντική αμφοτερόπλευρη νεφραγγειακή νόσος ή σοβαρή στένωση μονήρους λειτουργικού νεφρού.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ηπατική ανεπάρκεια

Όταν η επροσαρτάνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή εξ’ αιτίας της περιορισμένης εμπειρίας σε αυτόν το πληθυσμό ασθενών.

**Νεφρική ανεπάρκεια**

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≥30 ml/min). Συνιστάται προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

**Ασθενείς που εξαρτώνται από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης**

Μερικοί ασθενείς των οποίων η νεφρική λειτουργία εξαρτάται από τη συνεχή εγγενή δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ – κατάταξη: τάξη IV), αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση νεφρικής αρτηρίας μονήρους νεφρού), κινδυνεύουν να εμφανίσουν ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και σπανίως οξεία νεφρική ανεπάρκεια κατά την αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ). Τέτοια συμβάντα είναι πιθανότερο να συμβούν σε ασθενείς εκ παραλλήλου σε αγωγή με ένα διουρητικό. Με τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ, όπως η επροσαρτάνη, δεν έχει υπάρξει επαρκής θεραπευτική εμπειρία ώστε να προσδιοριστεί εάν υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος ανάπτυξης επιβάρυνσης στη νεφρική λειτουργία τέτοιων ευπαθών ασθενών. Όταν η επροσαρτάνη πρόκειται να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της αγωγής με επροσαρτάνη και κατά διαστήματα στη διάρκεια της θεραπείας. Αν παρατηρηθεί επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αγωγή με επροσαρτάνη θα πρέπει να επανεκτιμηθεί.

Οι κατωτέρω αναφερόμενες προφυλάξεις βασίζονται στην αποκτηθείσα εμπειρία από άλλους παράγοντες αυτής της κατηγορίας καθώς και από αναστολείς του ΜEΑ:

**Υπερκαλιαιμία**

Κατά τη διάρκεια αγωγής μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκύψει υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Για τους ασθενείς που υπόκεινται σε τέτοιο κίνδυνο συνιστάται τακτική παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Με βάση την εμπειρία από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να ανεβάσουν το επίπεδο του καλίου (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου στον ορρό και συνεπώς πρέπει να να συγχορηγούνται προσεκτικά με το Teveten.

**Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός**

Δεν συνιστάται η χορήγηση επροσαρτάνης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό.

##### Υπόταση

Μπορεί να παρουσιασθεί συμπτωματική υπόταση σε ασθενείς με σοβαρή μείωση του όγκου του αίματος και/ή του άλατος (π.χ. επί θεραπείας με υψηλές δόσεις διουρητικών). Αυτές οι παθολογικές καταστάσεις πρέπει να αποκατασταθούν πριν την έναρξη της θεραπείας.

**Στεφανιαία νόσος**

Προς το παρόν υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

**Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδος / Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια**

Όπως με όλα τα αγγειοδιασταλτικά, η επροσαρτάνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδος ή με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

# Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν προσφάτως σε μεταμόσχευση νεφρού.

**Κύηση**

Η αγωγή επροσαρτάνης δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά την κύηση. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία επροσαρτάνης κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυοι θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτική αντιυπερτασική αγωγή που να διαθέτει ένα καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση σε εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η αγωγή με επροσαρτάνη θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και, εάν απαιτείται, πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

**Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Όπως έχει παρατηρηθεί για τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η επροσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης είναι εμφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πιέσεως σε άτομα της μαύρης φυλής σε σχέση με ασθενείς άλλων φυλών, πιθανώς εξαιτίας της υψηλότερης συχνότητας καταστάσεων χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των υπερτασικών της μαύρης φυλής.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, όπως Lapp ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**4.5 Aλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.**

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της επροσαρτάνης στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης και στη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης ή της γλυβουρίδης (γλιβενκλαμίδης). Ομοίως δεν έχει παρατηρηθεί καμμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της επροσαρτάνης με ρανιτιδίνη, κετοκοναζόλη, ή φλουκοναζόλη.

Η επροσαρτάνη έχει συγχορηγηθεί με ασφάλεια με θειαζιδικά διουρητικά (όπως υδροχλωροθειαζίδη) και αναστολείς διαύλων ασβεστίου (όπως νιφεδιπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης) χωρίς κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις.

Καθώς σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις καλίου στον ορό, και βάσει της εμπειρίας από τη χρήση άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμάκων που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. η ηπαρίνη), μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου του ορού.

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα μπορεί να ενισχυθεί με τη συγχορήγηση άλλων αντιυπερτασικών.

Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με σκευάσματα λιθίου και αναστολείς του ΜEA, έχουν αναφερθεί τοξικά φαινόμενα και αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό. Καθώς, η πιθανότητα να συμβούν τα προαναφερθέντα μετά από χρήση επροσαρτάνηςδεν μπορεί να αποκλεισθεί, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την διάρκεια συγχορήγησης επροσαρτάνης και λιθίου.

In vitro έχει αποδειχθεί ότι η επροσαρτάνη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος Ρ450: CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E και 3Α.

Όπως και με τους αναστολείς-ΜΕΑ, η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών αγγειοτασίνης ΙΙ και ΜΗΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξησης του καλίου στον ορό, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα επιβαρυμένη νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και να λαμβάνεται υπ’ όψη ότι, μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης θεραπείας και περιοδικά στο εξής, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Η παράλληλη χρήση λοσαρτάνης με το ΜΗΣΑΦ ινδομετασίνη οδηγεί σε μείωση της αποτελεσματικότητας του ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης ΙΙ και δεν μπορεί να αποκλειστεί επίδραση από φάρμακα της ιδίας κατηγορίας.

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

**Κύηση**:

Η χρήση επροσαρτάνης δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση επροσαρτάνης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης κατόπιν έκθεσης σε αναστολείς ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν υπήρξαν πειστικές, εν τούτοις μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Αν και δεν υπάρχουν επαληθευμένα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της Aγγειοτασίνης-ΙΙ, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν και για αυτή την κατηγορία των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της Aγγειοτασίνης-ΙΙ κρίνεται ουσιώδης, οι ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυοι θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικά σχήματα αντι-ϋπερτασικής αγωγής που να διαθέτουν ένα καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση σε εγκυμοσύνη. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της Aγγειοτασίνης-ΙΙ θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και, εάν απαιτείται, πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της Aγγειοτασίνης-ΙΙ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό πως επάγει φαινόμενα τοξικότητας στο έμβρυο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση κρανιακής οστεοποίησης) και στο νεογνό (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία).

Σε περίπτωση που έχει υπάρξει έκθεση στην επροσαρτάνη από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μετά, συνιστάται ο υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν ανταγωνιστές των υποδοχέων της Aγγειοτασίνης-ΙΙ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

**Γαλουχία**:

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες αναφορικά με τη χρήση της επροσαρτάνης κατά τη γαλουχία, η επροσαρτάνη δεν συνιστάται κατά τη γαλουχία – ιδιαίτερα όταν θηλάζει νεογέννητο ή πρόωρο νήπιο - και είναι προτιμότερα εναλλακτικά σχήματα αγωγής με περισσότερο καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας.

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η δράση της επροσαρτάνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει μελετηθεί, αλλά με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα αυτή. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπ’ όψη ότι περιστασιακά μπορεί να εμφανιστεί αίσθημα ζάλης ή κόπωσης κατά την αντιυπερτασικήαγωγή *.*

**4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή επροσαρτάνης είναι η κεφαλαλγία και ακαθόριστα συμπτώματα του γαστρεντερικού που παρατηρούνται στο 11% και 8% αντιστοίχως περίπου των ασθενών.

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΑΓΩΓΗ ΕΠΡΟΣΑΡΤΑΝΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ** (ν = 2316).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Κατηγορία οργάνων κατά το σύστημα MedDRA | Πολύ κοινές >1/10 | Συνήθεις  >1/100 έως <1/10 | Ασυνήθεις  >1/1.000 έως <1/100 |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού |  |  | Υπερευαισθησία \* |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία \* | Ζάλη \* |  |
| Αγγειακές διαταραχές |  |  | Υπόταση |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου |  | Ρινίτιδα |  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  | Αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. εξάνθημα, κνησμός). | Αγγειοοίδημα \* |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος |  | Γενικές γαστρεντερικές ενοχλήσεις (π.χ. ναυτία, διάρροια, έμετος) |  |
| Γενικές διαταραχές και αντιδράσεις στην οδό χορήγησης |  | Εξασθένιση |  |

\* Δεν παρατηρήθηκε σε υψηλότερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο.

Εκτός των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές μελέτες, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία της επροσαρτάνης. Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα (άγνωστη).

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Μειωμένη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (π.χ. στένωση νεφρικής αρτηρίας).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν αναφορικά με την υπέρβαση της δοσολογίας στον άνθρωπο. Η επροσαρτάνη έγινε καλά ανεκτή μετά από του στόματος χορήγηση (η μέγιστη μοναδιαία δόση που έχει ληφθεί από τον άνθρωπο έως σήμερα είναι 1200mg). Η πιθανότερη εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση. Εάν εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, πρέπει να αρχίσει υποστηρικτική αγωγή.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Επροσαρτάνη

Κωδικός ΑTC: C09CA02.

Η επροσαρτάνη είναι ένας συνθετικός, δραστικός από το στόμα, μη-διφαινυλικός μη-τετραζολικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ.

Η αγγειοτασίνη ΙΙ είναι ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό και πρωταρχικά δρώσα ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, με κύριο ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης.

Η επροσαρτάνη ανταγωνίζεται τη δράση της αγγειοτασίνης ΙΙ στην αρτηριακή πίεση, στην αιματική ροή του νεφρού και την έκκριση της αλδοστερόνης σε φυσιολογικούς εθελοντές. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης διατηρείται με σταθερό και ομαλό τρόπο για χρονικό διάστημα 24 ωρών, χωρίς ορθοστατικό υποτασικό φαινόμενο πρώτης δόσης ή αντιδραστική ταχυκαρδία. Η διακοπή της θεραπείας με την επροσαρτάνη δεν οδηγεί σε φαινόμενο ταχείας ανάδρομης αύξησης (rebοund) της αρτηριακής πίεσης.

Η επροσαρτάνη αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση (διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση ≥ 95mmHg και < 115 mmHg) και σοβαρή υπέρταση (διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση ≥ 115mmHg και ≤125 mmHg).

Σε κλινικές μελέτες, δόσεις μέχρι 1200mg ημερησίως για διάστημα 8 εβδομάδων, έχει αποδειχθεί πως είναι αποτελεσματικές, χωρίς να υπάρχει εμφανής σχέση μεταξύ των δόσεων και της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθυμήτων ενεργειών που αναφέρθηκαν.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης δεν προκάλεσε μεταβολή της καρδιακής συχνότητας.

Στην μελέτη MOSES (**mo**rbidity and mortality after **s**troke, **e**prosartan compared with nitrendipine for **s**econdary prevention – νοσηρότητα και θνητότητα μετά από εγγεφαλικό επεισόδιο, σύγκριση επροσαρτάνης και νιτρενδιπίνης στη δευτερογενή πρόληψη) σε 1405 υπερτασικούς ασθενείς με ιστορικό αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων δόθηκε αγωγή είτε επροσαρτάνης είτε νιτρενδιπίνης. Στην ομάδα της επροσαρτάνης, το 78% των ασθενών έλαβε 600 mg εφ’απάξ ημερησίως και το 12% μέχρι και 800 mg ημερησίως, όταν στην ομάδα της νιτρενδιπίνης το 47% έλαβε 10 mg και το 42% 20 mg ημερησίως (το 11% μέχρι και 40 mg) με ανοικτό τυφλής αξιολόγησης τυχαιοποιημένο προοπτικό σχεδιασμό. Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο συμπεριελάμβανε ολική θνησιμότητα, αγγειοεγκεφαλικά συμβάματα (ΤΙΑ – παροδικό ισχαιμικό επισόδειο, PRIND – παρατεταμένη νευρολογική διαταραχή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και καρδιαγγειακά συμβάματα (ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, θανατηφόρο καρδιακή αρρυθμία) συμπεριλαμβανομένων και υποτροπιαζόντων συμβαμάτων. Οι στόχοι για την αρτηριακή πίεση επληρώθηκαν καλώς και στα δύο σκέλη της αγωγής και διατηρήθηκαν καθ’ όλη τη διάρκεια της μελέτης. Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο επιδείχθηκαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα για την ομάδα της επροσαρτάνης (μείωση του κινδύνου κατά 21%). Η ανάλυση του πρώτου συμβάματος έδωσε αριθμητική μείωση κατά 12% των αγγειοεγκεφαλικών και 30% για το καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο. Αυτά τα αποτελέσματα προέκυψαν κυρίως από μείωση της συχνότητας εμφάνισης των ΤΙΑ/ PRIND, ασταθούς στηθάγχης και καρδιακής ανεπάρκειας. Η ολική θνησιμότητα ήταν αριθμητικά ευνοϊκότερη για την νιτρενδιπίνη: Στην ομάδα της επροσαρτάνης απεβίωσαν 57 από τους 681 ασθενείς έναντι 52 από 671 ασθενείς της ομάδας της νιτρενδιπίνης (λόγος κινδύνου 1,07 και 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,73-1,56 με p=0,725). Θανατηφόρα και μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου σημειώθηκαν σε 18 έναντι 20 ασθενών και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε 36 έναντι 42 ασθενείς, δηλ. αριθμητικά ευνοήθηκε η επροσαρτάνη. Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η επίδραση της επροσαρτάνης φαίνεται να είναι πιο σαφής σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν βήτα-αποκλειστές.

Η επροσαρτάνη δεν θίγει τους αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς του νεφρού. Σε φυσιολογικούς άρρενες ενήλικες η επροσαρτάνη αποδείχτηκε ότι αυξάνει τη μέση αποτελεσματική ροή του πλάσματος στο νεφρό. Η επροσαρτάνη δεν επιβαρύνει την νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η επροσαρτάνη δεν ελαττώνει την ταχύτητα της σπειραματικής διήθησης σε φυσιολογικούς άρρενες, σε ασθενείς με υπέρταση ή σε ασθενείς με διαφόρου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Η επροσαρτάνη έχει νατριοδιουρητικό αποτέλεσμα σε φυσιολογικά άτομα που έχουν τεθεί σε άναλο δίαιτα. Η επροσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και σε ασθενείς με διαφόρου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια χωρίς να προκαλεί κατακράτηση νατρίου ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η επροσαρτάνη δεν επηρεάζει σημαντικά την απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Η επροσαρτάνη δεν ενισχύει μηχανισμούς που σχετίζονται με τη βραδυκινίνη (μέσω της δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης - ΜΕΑ), π.χ. το βήχα. Σε μία μελέτη που σχεδιάστηκε ειδικά για να συγκρίνει τη συχνότητα του βήχα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με την επροσαρτάνη σε σύγκριση με εκείνους που ελάμβαναν έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η συχνότητα του ξηρού, επίμονου βήχα σε ασθενείς που ελάμβαναν την επροσαρτάνη (1,5%) ήταν σημαντικά χαμηλότερη (p<0,05) από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (5,4%). Σε μία άλλη μελέτη που ερεύνησε τη συχνότητα του βήχα σε ασθενείς που έβηχαν προηγουμένως, ενώ τους χορηγούνταν ένας αναστολέας του ΜΕΑ, η συχνότητα του ξηρού, επίμονου βήχα με την επροσαρτάνη ήταν 2,6%, ενώ με το εικονικό φάρμακο 2,7% και με ένα αναστολέα του ΜΕΑ 25,0% (p0.01 για την επροσαρτάνη έναντι του αναστολέα του ΜΕΑ).

Σε τρεις κλινικές μελέτες (ν = 791 ασθενείς) η αντιυπερτασική δράση της επροσαρτάνης αποδείχτηκε τουλάχιστον εξ ίσου αποτελεσματική με αυτήν της εναλαπρίλης (αναστολέα του ΜΕΑ), με μία μελέτη σε βαριά υπέρταση να δείχνει στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση της συστολικής πίεσης σε καθιστή και όρθια θέση για την επροσαρτάνη συγκριτικά με την εναλαπρίλη.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος εφάπαξ χορήγηση 300mg επροσαρτάνης είναι περίπου 13%, λόγω της περιορισμένης από του στόματος απορρόφησης. Η μέγιστη συγκέντρωση τηςεπροσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 1 έως 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγησή της σε νηστικά άτομα. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι ευθέως ανάλογες των χορηγούμενων δόσεων για εύρος δόσεων 100 ως 200 mg, αλλά αναλογικά μικρότερες για εύρος δόσεων 400 ως 800 mg. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της επροσαρτάνης μετά την από του στόματος χορήγησή της είναι συνήθως 5 ως 9 ώρες. Η επροσαρτάνη δεν αθροίζεται σημαντικά κατά τη χρόνια χορήγηση. Η χορήγηση της επροσαρτάνης μαζί με τροφή καθυστερεί την απορρόφηση της πρώτης με μικρές μεταβολές (<25%) να παρατηρούνται στις Cmax και AUC, χωρίς κλινικές συνέπειες.

Η σύνδεση της επροσαρτάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 98%) και σταθερή για το εύρος των συγκεντρώσεων που επιτυγχάνονται με τις θεραπευτικές δόσεις. Η έκταση της σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, την ηπατική δυσλειτουργία ή την ελαφρά ως μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια, αλλά έχει αποδειχθεί πως ελαττώνεται σε μικρό αριθμό ασθενών με βαριά νεφρική ανεπάρκεια.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση επισημασμένης με 14C επροσαρτάνης, περίπου 61% της ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα κόπρανα και περίπου 37% στα ούρα. Μετά την από του στόματος χορήγηση 14C επροσαρτάνης, περίπου 90% της ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα κόπρανα και περίπου 7% στα ούρα.

Μετά την από του στόματος και την ενδοφλέβια χορήγηση 14C επροσαρτάνης στον άνθρωπο, η επροσαρτάνη ήταν η μόνη ουσία από το χορηγηθέν φάρμακο που ανευρέθηκε στο πλάσμα και τα κόπρανα. Στα ούρα, ποσοστό περίπου 20% της ραδιενέργειας που απεκκρίθηκε ήταν ένα ακύλιο του γλυκουρονιδίου της επροσαρτάνης, ενώ το υπόλοιπο 80% ήταν αμετάβλητη επροσαρτάνη.

Ο όγκος κατανομής της επροσαρτάνης είναι περίπου 13 λίτρα. Η ολική κάθαρση του πλάσματος είναι περίπου 130 ml/min. Η χοληφόρος και νεφρική απέκκριση συμβάλλουν στην αποβολή της επροσαρτάνης.

Οι τιμές των AUC και Cmax για την επροσαρτάνη αυξάνονται στους υπερήλικες (κατά μέσον όρο περίπου στο διπλάσιο), αλλά τούτο δεν απαιτεί μεταβολές στη δοσολογία.

Μετά τη χορήγηση εφ’ άπαξ δόσης 100mg επροσαρτάνης, oι τιμές AUC για την επροσαρτάνη (αλλά όχι και για τη Cmax) αυξάνονται κατά μέσο όρο περίπου 40% σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η μέση τιμή των AUC και Cmax ήταν περίπου κατά 30% υψηλότερες σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-59 ml/min), περίπου κατά 50% υψηλότερες σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 5-29 ml/min) και περίπου κατά 60% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Δεν υπάρχει καμία διαφορά στη φαρμακοκινητική της επροσαρτάνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

**Γενική τοξικότητα**

*α) Οξεία τοξικότητα*

Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα σε επίμυες και ποντίκια που έλαβαν δόσεις ως και 3000mg/kg σωματικού βάρους, ούτε σε σκυλιά που έλαβαν δόσεις ως και 1000mg/kg σωματικού βάρους.

*β) Χρόνια τοξικότητα*

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας, η επροσαρτάνη δεν επέφερε κάποιο τοξικό αποτέλεσμα σε επίμυες (μετά από του στόματος χορήγηση δόσεων μέχρι 1000mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως για διάστημα μέχρι και έξι μηνών). Στους σκύλους, η επροσαρτάνη επέφερε μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης) για δόσεις της τάξεως των 30mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως ή μεγαλύτερες, μετά την από του στόματος χορήγηση για διάστημα ως και έξι μήνες, αλλά οι τιμές των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα σε ένα χρόνο, παρά τη συνεχιζόμενη χορήγηση του φαρμάκου.

*γ) Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη*

Σε κυοφορούντα κουνέλια, η επροσαρτάνη αποδείχτηκε πως προκαλεί θνησιμότητα των μητέρων και των εμβρύων για δόσεις 10mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως μόνο κατά το όψιμο στάδιο της κύησης. Αυτό πιθανότατα αποδίδεται σε επιδράσεις στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Τοξικές επιδράσεις στη μητέρα αλλά όχι και στο έμβρυο παρατηρήθηκαν για δόσεις 3 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως.

##### *δ) Μεταλλαξιογόνο δυναμικό*

Δεν παρατηρήθηκε στο σύνολο των δοκιμασιών in vitro και in vivo.

*ε) Καρκινογένεση*

Δεν παρατηρήθηκε σε επίμυες και ποντικούς για δόσεις που τους χορηγήθηκαν μέχρι 600 ή 2.000 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως, αντιστοίχως, για 2 έτη.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

* 1. **Κατάλογος εκδόχων**

**Πυρήνες** **δισκίων:**

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose

Pregelatinised starch

Crospovidone

Magnesium stearate

Purified water

**Eπικάλυψη δισκίων:**

Ηypromellose (Ε464)

Titanium dioxide (E171)

Μacrogol 400

Polysorbate 80 (E433)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25οC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Λευκές συσκευασίες blister από PVC/PCTFE/Alu,

ή λευκές συσκευασίες blister από PVC/PVDC/Alu,

ή λευκές φιάλες από HDPE με πώμα πολυπροπυλενίου.

Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αμοιβαία/αποκεντρωμένη συσκευασία

Συσκευασίες σε blister:

Των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Των 280 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (10 x 28 )

Συσκευασίες φιάλης:

Των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Συσκευασίες που θα κυκλοφορήσουν στην ελληνική αγορά

Συσκευασίες blisters: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Abbott Laboratories (Ελλάς) ABEE,

Λεωφ. Βουλιαγμένης 512,

174 56 Άλιμος, Αθήνα

Τηλ. 210 9985222

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**:

74510/18-11-2008

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

10-2-2000 / 18-11-2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**:

*[ΗΗ/ΜΜ/ΧΧΧΧ]*