

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eprosartan Mylan 300 mg, filmomhulde tabletten  
Eprosartan Mylan 400 mg, filmomhulde tabletten  
Eprosartan Mylan 600 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet Eprosartan Mylan 300 mg bevat 367,90 mg eprosartanmesylaat overeenkomend met 300 mg eprosartan.

Elke filmomhulde tablet Eprosartan Mylan 400 mg bevat 490,53 mg eprosartanmesylaat overeenkomend met 400 mg eprosartan.

Elke filmomhulde tablet Eprosartan Mylan 600 mg bevat 735,80 mg eprosartanmesylaat overeenkomend met 600 mg eprosartan.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet Eprosartan Mylan 300 mg bevat 21,390 mg lactosemonohydraat per 300 mg tablet.

Elke filmomhulde tablet Eprosartan Mylan 400 mg bevat 28,518 mg lactosemonohydraat per 400 mg tablet.

Elke filmomhulde tablet Eprosartan Mylan 600 mg bevat 42,788 mg lactosemonohydraat per 600 mg tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Eprosartan Mylan 300 mg: Een witte tot gebroken witte, filmomhulde, ovale, biconvexe tablet met schuine rand met opdruk 'M EN1' in zwarte inkt aan één kant van de tablet.

Eprosartan Mylan 400 mg: Een roze, filmomhulde, capsulevormige, biconvexe tablet met schuine rand met opdruk 'M EN2' in zwarte inkt aan één kant van de tablet.

Eprosartan Mylan 600 mg: Een witte tot gebroken witte, filmomhulde, capsulevormige, biconvexe tablet met schuine rand met opdruk 'M EN3' in zwarte inkt aan één kant van de tablet.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Eprosartan is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie.

Eprosartan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dosering is 1 maal daags 600 mg.

Bij de meeste patiënten wordt het maximale bloeddruk verlagende effect 2 tot 3 weken na aanvang van de therapie bereikt.

Eprosartan kan als monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Er werd aangetoond dat in het bijzonder de toevoeging van thiazide-diuretica zoals hydrochloorthiazide of calciumkanaalblokkers zoals nifedipine met gereguleerde afgifte een aanvullend effect heeft in combinatie met eprosartan.

De duur van de behandeling is niet beperkt.

*Oudere patiënten:*

Bij oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast.

*Dosering bij patiënten met leverfunctiestoornis:*

Er is een beperkte ervaring bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

*Dosering bij patiënten met nierfunctiestoornis:*

Bij patiënten met een milde of ernstige nieraandoening (creatinineklaring <60 ml/min), mag de dagdosering niet hoger zijn dan 600 mg.

*Pediatrische patiënten:*

Eprosartan is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen of adolescenten omdat er weinig bekend is over de veiligheid en effectiviteit.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Eprosartan kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Ernstig verminderde leverfunctie.

Hemodynamisch significante bilaterale renovasculaire ziekte of ernstige stenose bij slechts één functionele nier.

Het gelijktijdig gebruik van Eprosartan Mylan met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*Verminderde leverfunctie*

Wanneer eprosartan gebruikt wordt bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie, is speciale zorg nodig als gevolg van de beperkte ervaring in deze patiëntenpopulatie.

*Risico van verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $\geq$  30 ml/min). Voorzichtigheid bij gebruik wordt aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 30 ml/min of patiënten die hemodialyse ondergaan.

*Renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijke patiënten*

Sommige patiënten bij wie de nierfunctie afhankelijk is van de constante inherente activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstige hartinsufficiëntie [NYHA – classificatie: klasse IV], bilaterale stenose van de renale arteriën of stenose van de renale arteriën van een enkele nier), lopen het risico om oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen een acute nierstoornis te ontwikkelen tijdens behandeling met een angiotensine-converting enzyme (ACE)-remmer. Deze bijwerkingen lijken vaker voor te komen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met diuretica.

Bij de patiënten die hier gevoelig voor zijn, is onvoldoende therapeutische ervaring met angiotensine-II-receptor-blokkers, zoals eprosartan, om te bepalen of er een vergelijkbaar risico is op het compromitteren van de nierfunctie. Wanneer eprosartan zal worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet alvorens te starten met de behandeling met eprosartan en ook met tussenpozen gedurende de therapie, de nierfunctie worden beoordeeld. Wanneer gedurende de therapie verslechtering van de nierfunctie wordt waargenomen, dient de behandeling met eprosartan heroverwogen te worden.

Op basis van de ervaringen met andere geneesmiddelen van deze klasse en ACE-remmers, zijn de volgende algemene voorzorgen van toepassing:

#### *Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)*

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.”

#### *Hypotensie*

Bij patiënten met ernstige volumedepletie en/of zoutdepletie (zoals bijvoorbeeld bij het toedienen van hoge doses diuretica), kan symptomatische hypotensie optreden. Dit dient gecorrigeerd te worden vóór de start van de behandeling met eprosartan.

#### *Hyperkaliëmie*

Tijdens de behandeling met andere geneesmiddelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kan hyperkaliëmie optreden. Dit geldt met name voor patiënten met een verminderde nierfunctie en/of hartfalen. Bij risicopatiënten wordt nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen.

Gebaseerd op ervaringen met het gebruik van andere geneesmiddelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangende middelen of andere middelen die het serumkalium kunnen verhogen (zoals bijvoorbeeld heparine, trimethoprim bevattende geneesmiddelen) leiden tot verhogingen van het serumkalium. Combinatie van deze middelen met eprosartan dient daarom met voorzichtigheid te worden toegediend.

#### *Primair hyperaldosteronisme*

Bij deze patiënten wordt behandeling met eprosartan niet aanbevolen.

#### *Coronaire hartziekte*

Tot op heden is er beperkte ervaring bij patiënten met een coronaire hartziekte.

*Aorta- en mitralis-klep-stenose en obstructieve hypertrofische cardiomyopathie*

Zoals geldt voor alle vasodilatoren, dient eprosartan met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aorta- en mitralis-klepstenose of hypertrofische cardiomyopathie.

*Niertransplantatie*

Er is geen ervaring met behandeling met eprosartan bij patiënten die een recente niertransplantatie hebben ondergaan.

*Zwangerschap*

Therapie met angiotensine-II-receptorblokkers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moet men laten overschakelen op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de therapie met angiotensine-II-receptorblokkers noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

*Andere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen*

Zoals is waargenomen met ACE-remmers, verlagen eprosartan en de andere angiotensine-II-blokkers de bloeddruk bij negroïde mensen kennelijk minder effectief dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

*Hulpstof*

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Op basis van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken waarin een significant verhoogde serumkaliumconcentratie werd waargenomen en op basis van ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel kunnen verhogen (bijv. heparine, trimethoprim bevattende geneesmiddelen) leiden tot een verhoging van het serumkalium.

Het antihypertensieve effect kan worden versterkt door andere antihypertensiva.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Reversibele verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gerapporteerd gedurende gelijktijdig gebruik van lithium bevattende geneesmiddelen en ACE-remmers. De mogelijkheid van een zelfde effect na het gebruik van eprosartan kan niet worden uitgesloten en nauwkeurige controle van de lithiumserumconcentraties wordt aanbevolen gedurende gelijktijdig gebruik.

Er werd aangetoond dat eprosartan humaan cytochroom P450-enzymen CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E en 3A *in vitro* niet inhibeert.

Net als met ACE-remmers kan gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-blokkers met NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder een mogelijk acuut nierfalen en een verhoogd serumkalium, voornamelijk bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienden van deze combinatie, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en overwogen moet worden om de nierfunctie zowel na start van de combinatietherapie als periodiek daarna te controleren. Gelijktijdig gebruik van losartan met de NSAID indometacine leidde tot een verminderde werkzaamheid van de angiotensine-II-blokker; een klasse-effect kan niet worden uitgesloten.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

*Zwangerschap:* Het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptorblokkers kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moet men laten overschakelen op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-II-receptorblokkertherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-II-receptorblokkers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-II-receptor blokkers heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

*Borstvoeding:* Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van eprosartan tijdens het geven van borstvoeding, wordt eprosartan niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar de invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Echter, op grond van farmacodynamische eigenschappen is een effect niet waarschijnlijk. Bij het rijden en bedienen van machines dient men wel rekening te houden met het feit dat bij de behandeling van hypertensie soms duizeligheid of moeheid kunnen voorkomen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met eprosartan zijn hoofdpijn en ongespecificeerde maagdarmklachten, welke voorkomen bij ongeveer 11% en 8% van de patiënten, respectievelijk.

De bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse en met welke frequentie:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### BIJWERKINGEN WAARGENOMEN BIJ PATIENTEN BEHANDELD MET EPROSARTAN DIE DEELNAMEN IN KLINISCHE STUDIES (n=2316)

MedDRA-classificatie voor systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $> 1/100 - > 1/10$	Soms $> 1/1.000 - < 1/100$	Onbekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de bekende gegevens)
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid*	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*	Duizeligheid*		
Bloedvataandoeningen			Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Rhinitis,		
Maagdarmstelselaandoeningen		niet-specifieke maagdarmstelselklachten (bijv. misselijkheid, braken, diarree)		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische huidreacties (bijv. uitslag, pruritus)	Angio-oedeem*	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie		

\*Kwamen niet voor met een hogere frequentie dan de placebo.

Naast deze bijwerking gemeld tijdens klinische studies, zijn de volgende bijwerkingen spontaan gemeld tijdens postmarketing gebruik van eprosartan. Frequenties kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (niet bekend).

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Verminderde nierfunctie waaronder nierfalen bij risicopatiënten (bijv. stenose van de renale arteriën).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

#### 4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over overdosering bij de mens. Er zijn individuele meldingen tijdens post-marketing ervaring geweest waarbij doses tot 12.000 mg zijn ingenomen. De meeste patiënten meldden geen klachten. Bij een persoon vond circulatoire ineenstorting plaats na inname van

12.000 mg eprosartan. De meest waarschijnlijke aanwijzing van overdosering is hypotensie. Wanneer symptomatische hypotensie optreedt, dient ondersteunende behandeling te worden gestart.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-II-antagonisten, gewoon, ATC-code: C09CA02

#### Werkingsmechanisme

Eprosartan is een potente, synthetische, oraal actieve non-bifenyltetrazol angiotensine-II-receptorantagonist, die zich selectief aan de AT<sub>1</sub>-receptor bindt. Angiotensine II is een krachtige vasoconstrictor en het primaire actieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, dat een belangrijke rol in de pathofysiologie van hypertensie speelt.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij gezonde vrijwilligers antagoneert eprosartan het effect van angiotensine II op de bloeddruk, bloeddoorstroming in de nieren en de afgifte van aldosteron. Deze invloed op de bloeddruk blijft gelijkmatig gedurende een periode van 24 uur gehandhaafd zonder posturale hypotensie of reflextachycardie na de eerste dosis. Beëindiging van behandeling met eprosartan leidt niet tot het snel opnieuw stijgen van de bloeddruk.

Eprosartan is onderzocht bij patiënten met zowel milde tot matig verhoogde bloeddruk (diastolische bloeddruk, zittend gemeten, tussen de 95 en 115 mm Hg) als ernstig verhoogde bloeddruk (diastolische bloeddruk zittend gemeten, tussen de 115 en 125 mm Hg).

Een dosis van 1200 mg 1 maal daags, gedurende 8 weken, werd in klinische onderzoeken als doeltreffend bevonden zonder duidelijke relatie tussen de dosering en de incidentie van gemelde bijwerkingen.

Bij patiënten met hypertensie leidde de verlaging van de bloeddruk niet tot een effect op de hartfrequentie.

Gunstige effecten van eprosartan op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn op dit moment niet bekend.

In het MOSES-onderzoek (morbiditeit en mortaliteit na beroerte, eprosartan in vergelijking met nitrendipine voor secundaire preventie) werden 1405 hypertensieve patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire gebeurtenissen met ofwel eprosartan ofwel nitrendipine behandeld. In de eprosartan-groep kreeg 78% van de patiënten 600 mg 1 maal daags; 12% tot 800 mg per dag; in de nitrendipine-groep kreeg 47% 10 mg en 42% 20 mg per dag (11% tot 40 mg) in een open label observatieonderzoek met geblindeerde, gerandomiseerde, prospectieve opzet. Het primaire samengestelde eindpunt omvatte mortaliteit door alle oorzaken, cerebrovasculaire gebeurtenissen (TIA, PRIND, beroerte) en cardiovasculaire gebeurtenissen (instabiele angina, myocardiaal infarct, longembolie en fatale hartaritmie) inclusief herhaalde gebeurtenissen. De bloeddrukdoelstellingen werden in beide behandelingsgroepen behaald en tijdens het onderzoek behouden. Op het primaire eindpunt werd aanzienlijk beter gescoord in de eprosartan-groep (risicodaling met 21%). Tijdens de 'time-to-first event'-analyse bedroeg de numerieke risicodaling 12% voor de cerebrovasculaire en 30% voor de eerste cardiovasculaire eindpunten. Deze resultaten werden voornamelijk bereikt door een daling in de incidentie van TIA/PRIND, onstabiele angina en hartfalen. De algemene mortaliteit was in numerieke waarden in het voordeel van nitrendipine; in de eprosartan-groep overleden 57 van de 681 patiënten vs. 52 van de 671 patiënten in de nitrendipine-groep (hazard ratio 1,07 (95% BI 0,73 – 1,56) p= 0,725). Fatale en niet-fatale myocardiale infarcten traden op bij 18 vs. 20 en beroerte bij 36 vs. 42 patiënten, d.w.z. in numerieke waarden in het voordeel van eprosartan. Voor het primaire eindpunt

leek het effect van eprosartan meer uitgesproken te zijn bij patiënten die geen bètablokkers krijgen toegediend.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Eprosartan tast de autoregulerende niermechanismen niet aan. Bij normale volwassen mannen werd aangetoond dat eprosartan de gemiddelde efficiënte nierplasmastroom verhoogt. Eprosartan heeft geen nadelige effecten op de nierfunctie bij patiënten met essentiële hypertensie en patiënten met nierfunctiestoornis. Eprosartan verlaagt de glomerulaire filtersnelheid niet bij normale mannen, bij patiënten met hypertensie of patiënten met een variërende mate van nierfunctiestoornis. Eprosartan heeft een natriuretisch effect op normale proefpersonen die een zoutbeperkt dieet volgen. Eprosartan kan veilig worden toegediend aan patiënten met essentiële hypertensie en aan patiënten met verscheidene gradaties van nierfunctiestoornissen zonder natriumretentie of verslechtering van de nierfunctie te veroorzaken.

Eprosartan heeft geen significante invloed op de uitscheiding van urinezuur.

Eprosartan heeft geen versterkende invloed op de effecten van (ten gevolge van ACE) bradykinine, bijv. hoest. In een onderzoek dat speciaal gericht was op het vergelijken van het vóórkomen van hoest bij patiënten die met eprosartan dan wel een ACE-remmer werden behandeld, bleek het optreden van aanhoudende droge hoest bij de met eprosartan behandelde patiënten (1,5%) significant lager te liggen ( $p < 0,05$ ) dan bij patiënten die met een ACE-remmer werden behandeld (5,4%). Uit een ander onderzoek naar het vóórkomen van hoest bij patiënten die eerder hadden gehoest, terwijl zij een ACE-remmers slikten, was de incidentie van aanhoudende droge hoest 2,6% in de eprosartan-groep, 2,7% in de placebo-groep en 25,0% in de met een ACE-remmer behandelde groep ( $p < 0,01$  eprosartan versus ACE-remmer).

In drie klinische studies ( $n=791$ ) is aangetoond dat het bloeddrukverlagend effect van eprosartan ten minste zo groot is als dat van de ACE remmer enalapril, met een studie bij patiënten met ernstige



hypertensie die een statistische significante grotere afnamen aantoonde bij zittende en staande systolische bloeddruk voor eprosartan ten opzichte van enalapril.

Angiotensine II bindt zich aan de AT<sub>1</sub>-receptor in veel weefsels (bijv. gladde spieren in de vaatwand, bijniere, nieren en hart) en zet verschillende belangrijke biologische mechanismen in werking zoals vaatvernauwing, natriumretentie en de afgifte van aldosteron. Recenter was angiotensine II betrokken bij het ontstaan van cardiale en vasculaire hypertrofie door zijn effect op de groei van cardiale en gladde spiercellen.

Bij hypertensieve patiënten heeft eprosartan geen invloed op triglyceriden, totale cholesterol of LDL (low density lipoprotein)-cholesterolniveaus in nuchtere toestand. Daarnaast heeft eprosartan geen effect op bloedsuikerniveaus in nuchtere toestand.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid na één enkele orale dosis eprosartan van 300 mg is circa 13%, vanwege de beperkte orale absorptie. De piekconcentratie van eprosartan (nuchtere maag) wordt na 1-2 uur bereikt. Tussen 100 en 200 mg is de plasmaconcentratie direct evenredig met de dosis, maar bij doses van 400 en 800 mg is dit minder het geval. Eprosartan geeft bij chronisch gebruik een licht significante accumulatie (14%) te zien. Toediening van eprosartan met voedsel vertraagt de absorptie waarbij kleine veranderingen (< 25%) in C<sub>max</sub> en AUC te zien zijn.

### Distributie

Het distributievolume van eprosartan is ongeveer 13 liter. De plasma-eiwitbinding van eprosartan is hoog (ca. 98%) en constant in het hele concentratiebereik van de therapeutische doses. De mate van plasma-eiwitbinding wordt niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, leverfunctiestoornis of een milde tot matig/ernstige nierfunctiestoornis, maar deze bleek bij een klein aantal patiënten met een ernstige nieraandoeningen wel af te nemen.

### Biotransformatie en eliminatie

Na intraveneuze toediening van [<sup>14</sup>C] eprosartan, werd ongeveer 61% van de radioactiviteit teruggevonden in de ontlasting en ongeveer 37% in de urine. Na een orale dosis van [<sup>14</sup>C] eprosartan werd ongeveer 90% van de radioactiviteit teruggevonden in de ontlasting en ongeveer 7% in de urine.

Na orale en intraveneuze toediening van [<sup>14</sup>C] eprosartan aan proefpersonen, werd uitsluitend eprosartan in het plasma en de faeces teruggevonden. De in de urine uitgescheiden radioactiviteit bestond voor ongeveer 20% uit een acylglucuronide van eprosartan, terwijl de overige 80% uit onveranderd eprosartan bestond.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van eprosartan na orale toediening is 5 tot 9 uur. De totale plasmaklaring is ongeveer 130 ml/min. Gal- en nieruitscheiding dragen bij aan de eliminatie van eprosartan.

### Speciale populaties

#### *Oudere patiënten*

Zowel de AUC- als de C<sub>max</sub>-waarden van eprosartan zijn bij oudere patiënten hoger (gemiddeld ongeveer tweemaal zo hoog), maar dit leidt niet noodzakelijk tot aanpassing van de dosering.

#### *Patiënten met leverfunctiestoornissen*

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie zijn de AUC-waarden (maar niet de C<sub>max</sub>-waarden) van eprosartan (enkelvoudige dosis van 100 mg) gemiddeld ongeveer 40% hoger.

#### *Patiënten met nierfunctiestoornissen*

Vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie (n=7) lagen de gemiddelde AUC- en Cmax-waarden bij patiënten met creatinineklaring 30- 59 ml/min (n=11) ongeveer 30% hoger, bij patiënten met creatinineklaring 5-29 ml/min (n=3) ongeveer 50% hoger.

In een apart onderzoek was de gemiddelde AUC ongeveer 60% hoger bij dialysepatiënten (n=9) in vergelijking met proefpersonen met normale nierfunctie (n=10).

#### *Geslacht*

Er zijn geen verschillen in de farmacokinetiek van eprosartan tussen mannen en vrouwen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### a) *Acute toxiciteit*

Er waren geen mortaliteiten bij ratten en muizen tot een dosis van 3000 mg/kg LG en bij honden die tot 1000 mg/kg LG kregen toegediend.

#### b) *Chronische toxiciteit*

In chronische toxiciteitsonderzoeken leidde eprosartan niet tot toxische effecten bij ratten (na orale toediening van doses tot 1000 mg/kg/dag gedurende tot 6 maanden). Bij honden veroorzaakte eprosartan een daling in rode cellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet) bij doses van 30 mg/kg LG/dag of meer na orale toediening gedurende tot zes maanden, maar de rode cellen keerden na 1 jaar terug naar normale waarden, ondanks de continue toediening van het geneesmiddel.

#### c) *Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit*

Bij zwangere konijnen leidde eprosartan tot maternale en foetale mortaliteit bij 10 mg/kg LG per dag, alleen tijdens het laatste deel van de zwangerschap. Bij 3 mg/kg LG per dag werden wel maternale maar geen foetotoxische effecten gevonden.

#### d) *Genotoxiciteit*

Genotoxiciteit werd niet vastgesteld in een batterij in vitro- en in vivo-testen.

#### e) *Carcinogeniteit*

Carcinogeniteit werd niet vastgesteld bij ratten en muizen die tot 600 of 2000 mg/kg LG per dag kregen gedurende respectievelijk 2 jaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern (alle sterktes)*

Lactosemonohydraat  
Microkristallijn cellulose (Avicel PH101)  
Gepregelatineerd maïszetmeel  
Colloïdaal watervrij silica  
Polysorbaat 80  
Povidon (K-12)  
Microkristallijn cellulose (Avicel PH102)  
Crospovidon (type B)  
Magnesiumstearaat

#### *Filmomhulsel (300 mg en 600 mg)*

Hydroxypropylcellulose (E462)  
Hypromellose 6 cP  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400

*Filmomhulsel (400 mg)*  
Hydroxypropylcellulose (E462)  
Hypromellose 6 cP  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)

*Printinkt*  
*Opacode zwart*  
Schellak  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Ammoniumhydroxide 28%  
Propyleenglycol

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte HDPE-fles met een witte ondoorzichtige schroefdop van polypropyleen met inductieafdichting. Verpakkingsgrootte van 500 filmomhulde tabletten.

Blisters in aluminium folie gelamineerd met pvc aan één kant en gecoat met een thermoplastische lak (Aclar/pvc/Al). Verpakkingsgrootten van 14, 28, 30, 56, 98, 100 of 168 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mylan Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eprosartan Mylan 300 mg, filmomhulde tabletten	RVG 108063
Eprosartan Mylan 400 mg, filmomhulde tabletten	RVG 108067
Eprosartan Mylan 600 mg, filmomhulde tabletten	RVG 108070

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2012  
Datum van laatste verlenging: 26 januari 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 20 juni 2022