

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Regulaten 600 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene:
Eprosartán (como mesilato de eprosartán dihidrato) 600 mg

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 41,14 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.
Comprimidos blancos, en forma ovalada y con la inscripción 5046 en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 600 mg de eprosartán una vez al día.

En la mayoría de los pacientes, la reducción máxima de la presión arterial se consigue al cabo de 2 o 3 semanas de tratamiento.

Puede utilizarse solo o en combinación con otros antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1). En particular, la adición de un diurético del tipo de las tiazidas, tal como la hidroclorotiazida, o de un antagonista del calcio, tal como el nifedipino de liberación sostenida, ha mostrado tener un efecto aditivo con eprosartán.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en personas de edad avanzada.

Dosificación en pacientes con alteraciones hepáticas

Existe una experiencia limitada en los pacientes con insuficiencia hepática. En el caso de insuficiencia hepática de leve a moderada no se requiere ajuste de la dosis (ver apartados 4.3 *Contraindicaciones* y 5.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), la dosis diaria no debe sobrepasar los 600 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños, no se recomienda el tratamiento en este grupo de población.

Forma de administración

Regulaten puede administrarse con o sin comida.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave.

Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Enfermedad renovascular bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis severa de un único riñón funcional.

El uso concomitante de Regulaten con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos hepáticos

En caso de insuficiencia hepática leve o moderada, eprosartán debe utilizarse con precaución debido a la poca experiencia disponible en esta población de pacientes.

Trastornos renales

En caso de insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis diaria no debe sobrepasar los 600 mg. Se recomienda precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes dependientes del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Algunos pacientes cuya función renal depende de la actividad inherente continuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca grave [clasificación de la NYHA: clase IV], estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un único riñón), tienen cierto riesgo de presentar oliguria y/o azotemia progresiva, y en raras ocasiones insuficiencia renal aguda, durante el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los pacientes tratados de forma concomitante con un diurético son más propensos a sufrir estos acontecimientos. No se dispone de suficiente experiencia terapéutica con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como eprosartán, para determinar si existe un riesgo similar de desarrollar un deterioro de la función renal en estos pacientes susceptibles. En pacientes con insuficiencia renal, debe evaluarse la función renal antes de iniciar el tratamiento con eprosartán y de forma periódica una vez iniciado dicho tratamiento. Si durante el tratamiento se observa un empeoramiento de la función renal, se debe volver a evaluar la administración de eprosartán.

Se han incluido las siguientes precauciones basadas en la experiencia con eprosartán, con otros fármacos de esta clase y también con inhibidores de la ECA.

Hipercaliemia

Durante el tratamiento con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producirse hipercaliemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o cardíaca. En pacientes con riesgo se recomienda monitorizar los niveles séricos de potasio.

Dada la experiencia con la utilización de otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos susceptibles de incrementar los

niveles séricos de potasio (p.ej., heparina, medicamentos que contengan trimetoprima) puede producir elevaciones del potasio. En consecuencia, su administración simultánea con Regulaten debe realizarse con precaución.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperaldosteronismo primario

En los pacientes con hiperaldosteronismo primario, no se recomienda el tratamiento con eprosartán.

Hipotensión

Se puede producir hipotensión sintomática en pacientes con intensa disminución de sodio y/o de volumen (por ejemplo, en tratamiento con altas dosis de diuréticos). Esta disminución de sodio y/o de volumen debe corregirse antes de iniciar el tratamiento.

Cardiopatía coronaria

Existe experiencia limitada en los pacientes con cardiopatía coronaria.

Estenosis valvular mitral y aórtica / Miocardiopatía hipertrófica

Como ocurre con todos los vasodilatadores, eprosartán debe utilizarse con precaución en los pacientes con estenosis valvular mitral y aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Trasplante renal

No se dispone de experiencia en pacientes sometidos recientemente a un trasplante renal.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con eprosartán durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con eprosartán, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con eprosartán, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Otras advertencias y precauciones

Al igual que sucede con los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, eprosartán y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II son, aparentemente, menos eficaces en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. .

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha comprobado que eprosartán no tiene efecto sobre las farmacocinéticas de digoxina ni de warfarina o glyburide (glibenclamida). Asimismo, se ha comprobado que ranitidina, ketoconazol y fluconazol no afectan a la farmacocinética de eprosartán.

Eprosartán puede administrarse concomitantemente con diuréticos tiazídicos (p. ej. hidroclorotiazida) y con bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. nifedipino de acción prolongada) sin evidencia de interacciones de adversas clínicamente significativas.

Dado que en estudios clínicos controlados con placebo se encontraron niveles plasmáticos de potasio significativamente elevados, y basados en la experiencia con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contienen potasio y de otros fármacos que incrementen los niveles plasmáticos de potasio (p. ej. la heparina, medicamentos que contengan trimetoprima), pueden ocasionar un aumento de los niveles de potasio.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

El efecto antihipertensivo puede ser potenciado por otros antihipertensivos.

Se han registrado efectos tóxicos y un aumento reversible de las concentraciones séricas de litio durante la administración simultánea de preparados de litio e inhibidores de la ECA. Aunque no se dispone de información suficiente respecto a la administración conjunta de eprosartán y preparados con litio, se recomienda monitorizar los niveles séricos de litio de los pacientes que reciban ambos fármacos.

Se ha comprobado in vitro, que eprosartán no inhibe los enzimas CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E y 3A del citocromo humano P450.

Al igual que con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede dar lugar a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y debe considerarse la posibilidad de monitorizar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y de forma periódica a partir de entonces.

El uso concomitante de losartán con el AINE indometacina produjo una reducción de la eficacia del antagonista de la angiotensina II; no se puede descartar un efecto propio de esta clase de compuestos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de eprosartán durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de eprosartán durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a eprosartán a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con eprosartán deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Debido a que no se dispone de información respecto al uso de eprosartán durante la lactancia, no se recomienda eprosartán y es preferible un tratamiento alternativo con un perfil de seguridad mejor establecido durante la lactancia, en especial mientras lacta un recién nacido o prematuro.

Embarazo

Lactancia

Fertilidad

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha estudiado el efecto de eprosartán sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria, pero atendiendo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que dicha capacidad resulte afectada. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente durante el tratamiento de la hipertensión, se pueden producir mareos o cansancio.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con eprosartán son cefalea y molestias gastrointestinales inespecíficas, que se produjeron en aproximadamente el 11% y el 8% de los pacientes, respectivamente.

Reacciones adversas experimentadas por los pacientes tratados con eprosartán que participaron en los ensayos clínicos (n=2316)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes ≥1/100, <1/10	Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100)	Raro >1/10.000 a <1/1.000	Muy raro <1/10.000	No conocida (no puede estimarse a partir de los
---	------------------------	--------------------------	------------------------------------	---------------------------	--------------------	---

						datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad*			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Mareo*				
Trastornos vasculares			Hipotensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis				
Trastornos gastrointestinales		Molestias gastrointestinales inespecíficas (p.ej., náuseas, diarrea, vómitos)				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Reacciones alérgicas cutáneas(p.ej., erupción, prurito)	Angioedema*			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Artralgia
Trastornos renales y urinarios						Alteración de la función renal, incluida la insuficiencia renal, en pacientes de riesgo (p. ej., estenosis de la arteria renal).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia				

* No se produjeron con una frecuencia mayor que con el placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se dispone de datos limitados en relación con la sobredosificación en seres humanos. Se han reportado informes individuales a partir de la experiencia post-comercialización, donde se administraron dosis de hasta 12.000 mg. La mayoría de los pacientes no reportó síntomas. En un paciente tuvo lugar un colapso circulatorio tras la ingestión de 12.000 mg de eprosartán. El paciente se recuperó completamente. La manifestación más probable de la sobredosificación sería la hipotensión. En caso de aparecer hipotensión sintomática, debería administrarse tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. Inhibidores de la Angiotensina II, monofármacos. Código ATC C09CA02.

El eprosartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, sintético, no peptídico, no tetrazol, no bifenilo y activo por vía oral, que se une selectivamente al receptor AT₁.

La angiotensina II es la principal hormona que activa del sistema renina-angiotensina-aldosterona que desempeña una función muy importante en la fisiopatología de la hipertensión. La angiotensina II se une selectivamente al receptor AT₁ en numerosos tejidos (p. ej., la musculatura lisa vascular, las glándulas suprarrenales, el riñón y el corazón) y tiene importantes efectos biológicos, como vasoconstricción, retención de sodio y liberación de aldosterona. Más recientemente, la angiotensina II ha estado implicada en la génesis de la hipertrofia cardíaca y vascular a través de su efecto sobre el crecimiento de las células cardíacas y del músculo liso.

El eprosartán antagonizó el efecto de la angiotensina II sobre la presión arterial, el flujo sanguíneo renal y la secreción de aldosterona en voluntarios sanos. En pacientes hipertensos, se consigue un control similar de la presión arterial cuando se administra eprosartán como dosis única o en dos tomas. El control de la tensión arterial se mantiene de una forma uniforme y constante durante 24 horas. La suspensión del tratamiento con eprosartán no provoca un incremento rápido de rebote de la presión arterial.

Eprosartán se evaluó en pacientes con hipertensión leve o moderada (PAD \geq 95 mm Hg y $<$ 115 mm Hg en posición sentado) y enfermos con hipertensión grave (PAD \geq 115 mm Hg y \leq 125 mm Hg en posición sentado)

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no modificó la frecuencia cardíaca.

En pacientes hipertensos, eprosartán no afecta a los triglicéridos, el colesterol total o el colesterol-LDL (lipoproteínas de baja densidad) en ayunas. Además, eprosartán carece de efecto sobre la glucemia en ayunas.

Actualmente se desconocen los efectos de eprosartán sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Eprosartán no compromete los mecanismos de autorregulación renal. En varones adultos sanos, eprosartán ha demostrado un aumento eficaz del flujo plasmático renal medio. Eprosartán mantiene la función renal en pacientes con hipertensión esencial y en pacientes con insuficiencia renal. Eprosartán no reduce la tasa de filtración glomerular en los varones sanos, ni en los pacientes con hipertensión ni en los pacientes con grados variables de insuficiencia renal.

Eprosartán tiene un efecto natriurético en los individuos sanos que siguen dietas con poca sal. Eprosartán puede ser administrado de forma segura a pacientes con hipertensión esencial y a pacientes con grados variables de insuficiencia renal sin causar deterioro de la función renal.

Eprosartán no afecta significativamente la excreción urinaria de ácido úrico.

Eprosartán no potencia los efectos relacionados con la bradiquinina (mediados por la ECA), por ejemplo la tos. En un estudio diseñado específicamente para comparar la incidencia de la tos en pacientes tratados con eprosartán y con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), la incidencia de tos seca persistente en el grupo tratado con eprosartán (1,5%) fue significativamente inferior ($p < 0,05$) que la observada en el grupo tratado con el IECA (5,4%). El menor riesgo de tos con eprosartán que con IECA también se ha constatado en otros estudios y análisis agregados.

En tres estudios clínicos (n= 791), se ha demostrado que el efecto hipotensor de eprosartán fue similar al del inhibidor de la ECA enalapril.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta después de una dosis oral única de 300 mg de eprosartán es de aproximadamente un 13% debido a que la absorción por vía oral es limitada. Las concentraciones plasmáticas máximas de eprosartán se alcanzan 1 o 2 horas después de una dosis oral en ayunas. Si se emplea de forma prolongada, el eprosartán no se acumula significativamente. La administración de este medicamento con las comidas retrasa la absorción y produce cambios poco importantes (< 25%) en $C_{máx}$ y AUC, que carecen de repercusión clínica.

Distribución

El grado de unión de eprosartán a las proteínas plasmáticas es elevado (aproximadamente un 98%) y constante en el intervalo de concentración alcanzado con dosis terapéuticas. Esta unión a proteínas no se modifica con el sexo, la edad ni la existencia de disfunción hepática o de una alteración renal leve o moderada, pero se ha demostrado que disminuye en algunos pacientes con trastorno renal grave.

El volumen de distribución de este fármaco es de unos 13 litros.

Eprosartán se ha coadministrado de forma segura con fármacos hipolipemiantes (p. ej., lovastatina, simvastatina, pravastatina, fenofibrato, gemfibrocilo, niacina).

Biotransformación/eliminación

La semivida terminal de eliminación del eprosartán después de la administración oral es normalmente de 5 a 9 horas.

Después de la administración intravenosa de eprosartán marcado con ^{14}C , un 61% de la radiactividad se recuperó en las heces y un 37% en la orina. Tras una dosis oral de eprosartán marcado con ^{14}C , un 90% de la radiactividad se recuperó en las heces y un 7% en la orina.

Después de administrar una dosis oral e intravenosa de eprosartán marcado con ^{14}C en una serie de individuos, en el plasma y en las heces, solo se encontró eprosartán. En la orina, cerca del 20% de la radiactividad excretada correspondió a un acilglucurónido de eprosartán, mientras que el 80% restante resultó eprosartán inalterado.

El aclaramiento plasmático total es de unos 130 ml/min. La excreción biliar y renal contribuye a la eliminación del eprosartán.

Linealidad/no linealidad

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis entre 100 y 200 mg y menos proporcionales con dosis de 400 y 800 mg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Los valores de AUC y $\text{C}_{\text{máx}}$ de eprosartán aumentan en el anciano (como promedio, dos veces), pero no se requiere ajustar la dosis.

Después de la administración de una dosis única de 100 mg de eprosartán a pacientes con alteraciones de la función hepática, el valor de AUC (pero no la $\text{C}_{\text{máx}}$) aumentó, en promedio, un 40%.

En comparación con los sujetos con función renal normal, los valores medios de AUC y $\text{C}_{\text{máx}}$ fueron aproximadamente un 30% más elevados en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min), aproximadamente un 50% superiores en un pequeño número de pacientes (n=3) con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min) y, aproximadamente, un 60 % en pacientes sometidos a diálisis.

No hay diferencias en la farmacocinética de eprosartán entre varones y mujeres.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

Toxicidad aguda:

No se observaron muertes en ratas ni ratones tratados con dosis de hasta 3.000 mg/kg ni en perros que recibieron dosis de hasta 1.000 mg/kg.

Toxicidad crónica:

En estudios de toxicidad crónica, eprosartán no provocó efectos tóxicos en ratas (después de la administración oral de dosis de hasta 1.000 mg/kg/día durante 6 meses). En perros, eprosartán redujo los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) al administrar por vía oral dosis de 30 mg/kg/día o superiores durante 6 meses, aunque dichos parámetros se normalizaron al cabo de un año a pesar de continuar con la administración del medicamento.

Reprotoxicidad

En conejas preñadas, se ha demostrado que eprosartán produce mortalidad materna y fetal a la dosis de 10 mg/kg/día únicamente durante las últimas fases de la gestación. Esto se debe probablemente a los efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Con 3 mg/kg/día, se observaron efectos tóxicos en la madre pero no en el feto.

Genotoxicidad

En una serie de pruebas *in vivo* e *in vitro* no se ha observado genotoxicidad.

Carcinogenicidad

No se ha observado carcinogenicidad en ratas y ratones que recibieron hasta 600 y 2.000 mg/kg/día, respectivamente, durante 2 años.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

El núcleo de los comprimidos contiene:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado sin gluten

Estearato de magnesio

Crospovidona

El recubrimiento contiene:

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Macrogol 400

Polisorbato 80

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 28 comprimidos

Blíster opaco PVC/PCTFE.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13

Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63509

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04/diciembre/2000

Fecha de la última renovación: 04/diciembre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2022