

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emestar® mono 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 600 mg Eprosartan als Eprosartanmesilat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, kapselförmige Filmtabletten mit der Einprägung „5046“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eprosartan ist angezeigt zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosierung beträgt 600 mg Eprosartan einmal täglich.

Eine maximale Blutdrucksenkung wird bei den meisten Patienten nach zwei- bis dreiwöchiger Behandlung beobachtet.

Eprosartan kann allein oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln angewendet werden. Insbesondere hat die zusätzliche Gabe eines Diuretikums vom Thiazid-Typ wie Hydrochlorothiazid oder eines Calciumantagonisten wie Nifedipin in retardierter Form einen additiven Effekt zu Eprosartan gezeigt.

Eprosartan kann zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dosierung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) sollte die tägliche Dosis 600 mg nicht übersteigen.

Kinder

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wird die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Emestar mono 600 mg nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Eprosartan oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Hämodynamisch signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder schwere Stenose einer einzelnen funktionsfähigen Niere.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nur begrenzte Erfahrungen vor, daher erfordert die Anwendung von Eprosartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung besondere Sorgfalt.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min oder bei Dialysepatienten.

Patienten, die vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängig sind

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der anhaltend intrinsischen Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz [NYHA-Klassifikation: Klasse IV], bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose einer einzelnen funktionsfähigen Niere), besteht unter der Behandlung mit ACE-Hemmern das Risiko, eine Oligurie und/oder progressive Azotämie sowie in seltenen Fällen ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit solcher Ereignisse ist erhöht bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Diuretikum behandelt werden. Es liegen keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonisten wie Eprosartan vor, um eine Aussage darüber zu treffen, ob bei dafür anfälligen Patienten ein ähnliches Risiko für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung besteht. Wird Eprosartan bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet, sollte die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung und dann in regelmäßigen Abständen während der gesamten Behandlungsdauer überprüft werden. Bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion sollte die Therapie mit Eprosartan überdacht werden.

Die im Folgenden genannten Vorsichtsmaßnahmen beruhen auf Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln dieser Klasse sowie mit ACE-Hemmern:

Hyperkaliämie

Während der Behandlung mit Arzneimitteln, die Auswirkungen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System haben, kann eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei vorliegenden Nierenfunktionsstörungen und/oder Herzinsuffizienz. Entsprechende Kontrollen des Serumkaliums bei Risikopatienten werden empfohlen.

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen (z. B. Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Diese sollten daher nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Eprosartan angewendet werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Eine Behandlung von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus mit Eprosartan wird nicht empfohlen.

Hypotonie

Eine symptomatische Hypotonie kann bei Patienten mit schwerem Volumen- und/oder Salzverlust vorkommen (z. B. bei hochdosierter Diuretika-Therapie). Ein Volumen- oder Salzdefizit ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.

Koronare Herzkrankheit

Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor.

Aorten- bzw. Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sollte Eprosartan bei Patienten mit Aorten- bzw. Mitralklappenstenose sowie bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit Zustand nach kürzlich erfolgter Nierentransplantation vor.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonisten (AIIAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei ACE-Hemmern beobachtet, senken Eprosartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonisten den Blutdruck bei Menschen schwarzer Hautfarbe offenbar weniger effektiv als bei Menschen nicht-schwarzer Hautfarbe, vermutlich weil bei der schwarzen Bevölkerung mit Hypertonie häufiger ein niedriger Renin-Spiegel vorliegt.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Emestar mono 600 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eprosartan weist keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Digoxin und die pharmakodynamischen Eigenschaften von Warfarin oder Glibenclamid (Glyburid) auf. Ebenso haben Ranitidin, Ketoconazol oder Fluconazol keine Effekte auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eprosartan gezeigt.

Eprosartan kann begleitend zu Thiazid-Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid) und Calciumkanalblockern (z. B. Nifedipin in retardierter Form) eingesetzt werden ohne ein

Anzeichen auf klinisch signifikante Wechselwirkungen.

Da in placebokontrollierten klinischen Studien eine signifikante Erhöhung der Serumkaliumkonzentration beobachtet wurde und basierend auf Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, könnte die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen (z. B. Heparin), zu einem Anstieg des Serumkaliums führen.

Die blutdrucksenkende Wirkung kann durch Gabe anderer blutdrucksenkender Mittel verstärkt werden.

Toxizität und ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentration wurden unter gleichzeitiger Therapie von Lithiumpräparaten mit ACE-Hemmern berichtet. Da ein ähnlicher Effekt unter der Behandlung mit Eprosartan nicht ausgeschlossen werden kann, wird eine sorgfältige Kontrolle des Lithiumspiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Eprosartan empfohlen.

In vitro konnte gezeigt werden, dass Eprosartan die humanen P450-Enzyme CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E und 3A nicht hemmt.

Wie bei ACE-Hemmern kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonisten und NSARs das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, und für eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels, insbesondere bei Patienten mit bereits beeinträchtigter Nierenfunktion, erhöhen. Bei kombinierter Gabe ist Vorsicht geboten, insbesondere bei älteren Patienten. Bei den Patienten ist auf einen ausreichenden Flüssigkeitshaushalt zu achten, und es sollte in Betracht gezogen werden, die Nierenfunktion nach Einleitung der kombinierten Therapie und im weiteren Therapieverlauf in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

Die kombinierte Anwendung von Losartan und dem NSAR Indometacin führte zu

einer Verringerung der Wirksamkeit des Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonisten; ein Klasseneffekt kann nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonisten (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Therapie mit AIIRAs nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Eprosartan in der Stillzeit vorliegen, wird Eprosartan nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der Einfluss von Eprosartan auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen ist nicht untersucht worden, auf Basis der pharmakodynamischen Eigenschaften ist ein Einfluss von Eprosartan allerdings unwahrscheinlich. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass unter einer Bluthochdruckbehandlung gelegentlich Schwindel und Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die mit Eprosartan behandelt werden, sind Kopfschmerzen und unspezifische gastrointestinale Beschwerden, die bei ca. 11 bzw. 8 % der Patienten auftreten.

Siehe Tabelle

Neben den Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind seit Markteinführung von Eprosartan folgende Nebenwirkungen berichtet worden. Häufigkeitsangaben lassen sich aus den vorhandenen Daten nicht ableiten (nicht bekannt).

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen bei Risikopatienten (z. B. Patienten mit Nierenarterienstenose).

4.9 Überdosierung

Beim Menschen liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung vor. Es gibt Einzelfallberichte nach der Markteinführung, in denen Dosen bis zu 12 000 mg eingenommen wurden. Bei den meisten Patienten wurden keine Symptome beobachtet. Eine Person

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN BEI TEILNEHMERN KLINISCHER PRÜFUNGEN, DIE MIT EPROSARTAN BEHANDELT WURDEN (n = 2316)

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*	Schwindel*	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergische Hautreaktionen (z. B. Rash, Pruritus)	Angioödem*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		unspezifische gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	

* Inzidenz nicht höher als unter Placebo.

erlitt nach Einnahme von 12 000 mg Eprosartan einen Kreislaufkollaps, von dem sie sich vollständig erholte. Die wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung dürfte das Auftreten einer Hypotonie sein. Sollten Symptome einer Hypotonie auftreten, ist eine unterstützende Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eprosartan, ATC-Code: C09CA02.

Eprosartan ist ein synthetischer, oral aktiver Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT₁)-Antagonist ohne eine Biphenyl- bzw. Tetrazolstruktur.

Angiotensin II spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks. Es ist das wichtigste Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und bewirkt eine Vasokonstriktion.

Eprosartan antagonisierte bei Probanden die Wirkung von Angiotensin II auf den Blutdruck, den renalen Blutfluss und die Aldosteronsekretion. Die Blutdrucksenkung bleibt in einer anhaltenden und gleichmäßigen Weise über eine Zeit von 24 Stunden ohne Auftreten einer orthostatischen Dysregulation oder Reflextachykardie erhalten. Ein Abbruch der Behandlung mit Eprosartan führt nicht zu einem schlagartigen Anstieg des Blutdrucks (Rebound).

Eprosartan wurde an Patienten mit leichtem bis mittelschwerem (diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 95 mmHg und < 115 mmHg) und schwerem Bluthochdruck (diastolischer Blutdruck im Sitzen ≥ 115 mmHg und ≤ 125 mmHg) geprüft.

In klinischen Studien haben sich Dosierungen bis zu 1200 mg täglich über 8 Wochen als wirksam erwiesen, wobei über keine offensichtliche Beziehung zwischen der Dosis und der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse berichtet wurde.

Bei Bluthochdruckpatienten ging die Blutdrucksenkung nicht mit einer Änderung der Herzfrequenz einher.

In der MOSES-Studie (**M**ortalität und **M**orbidität nach **S**chlaganfall, **E**prosartan im Vergleich zu Nitrendipin in der **S**ekundärprävention) wurden 1405 Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese mit Eprosartan oder Nitrendipin behandelt. In der Eprosartan-Gruppe erhielten 78 % der Patienten 600 mg einmal täglich und 12 % bis zu 800 mg täglich; in der Nitrendipin-Gruppe erhielten 47 % 10 mg und 42 % 20 mg täglich (11 % bis zu 40 mg) in einem prospektiven, offenen Studiendesign mit verbundener Endpunktanalyse. Der primäre kombinierte Endpunkt umfasste Gesamtmortalität, zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, PRIND, Schlaganfall) und kardiovaskuläre Ereignisse (akutes Koronarsyndrom, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Lungenembolie und tödliche Arrhythmien) einschließlich wiederholter Ereignisse. Die Blutdruckzielwerte wurden in beiden Studienarmen sehr gut erreicht und blieben während der gesamten Studie gewahrt. Für den primären Endpunkt zeigte sich unter Eprosartan ein signifikant besseres Ergebnis (Risikoreduktion um

21 %). Die Analyse der Erstereignisse ergab eine numerische Risikoreduktion um 12 % für die zerebrovaskulären und um 30 % für die kardiovaskulären Endpunkte. Diese Ergebnisse werden vor allem gestützt durch eine verminderte Inzidenz von TIA/PRIND, akutem Koronarsyndrom und Herzinsuffizienz. Die Gesamtmortalität fiel zahlenmäßig bei Nitrendipin günstiger aus. In der Eprosartan-Gruppe verstarben 57 von 681 Patienten gegenüber 52 von 671 Patienten unter Nitrendipin (HR 1,07; 95%-KI 0,73–1,56; $p = 0,725$). Tödliche und nicht tödliche Herzinfarkte traten bei 18 vs. 20 und Schlaganfälle bei 36 vs. 42 Patienten auf, also zahlenmäßig günstiger unter Eprosartan. Die Eprosartan-Effekte auf den primären Endpunkt zeigten sich deutlicher bei Patienten ohne Betablocker-Begleitmedikation.

Eprosartan beeinträchtigt die autoregulatorischen Mechanismen der Niere nicht. Eine Erhöhung des mittleren effektiven renalen Plasmaflusses durch Eprosartan wurde bei gesunden Männern gezeigt. Eprosartan zeigte keine ungünstigen Wirkungen auf die Nierenfunktion bei Patienten mit essentieller Hypertonie oder mit Niereninsuffizienz. Eprosartan verringert nicht die glomeruläre Filtrationsrate bei gesunden Männern, bei Patienten mit essentiell Bluthochdruck oder mit verschieden stark ausgeprägter Niereninsuffizienz. Es zeigt eine natriuretische Wirkung bei Probanden unter salzreicher Diät. Eprosartan kann von Patienten mit essentieller Hypertonie und von Patienten mit verschieden stark ausgeprägter Niereninsuffizienz eingenommen werden, ohne dass mit einer Natriumretention oder einer Verschlechterung der Nierenfunktion gerechnet werden muss.

Eprosartan beeinflusst die Harnsäureausscheidung im Urin nicht signifikant.

Eprosartan verstärkt keine Bradykinin-verursachten (ACE-vermittelten) Wirkungen, wie z. B. Husten. In einer Studie, die speziell zu dem Zweck entworfen wurde, die Hustenhäufigkeit bei Patienten unter Eprosartan und einem ACE-Hemmer zu vergleichen, trat trockener Dauerhusten bei den mit Eprosartan behandelten Patienten signifikant ($p < 0,05$) seltener (1,5 %) als bei den mit einem ACE-Hemmer behandelten Patienten (5,4 %) auf. In einer weiteren Studie, in der die Hustenhäufigkeit bei Patienten, bei denen vorher unter ACE-Hemmern Husten auftrat, untersucht wurde, lag die Häufigkeit persistierenden trockenen Hustens unter Eprosartan bei 2,6 %, unter Placebo bei 2,7 % und unter einem ACE-Hemmer bei 25,0 % ($p < 0,01$, Eprosartan vs. ACE-Hemmer).

In drei klinischen Studien ($n = 791$) erwies sich die blutdrucksenkende Wirkung von Eprosartan als mindestens so gut wie die des ACE-Hemmers Enalapril, wobei eine Studie an Patienten mit schwerer Hypertonie eine signifikant bessere Senkung des systolischen Blutdrucks im Sitzen und Stehen durch Eprosartan gegenüber Enalapril zeigte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg Eprosartan

beträgt etwa 13 % aufgrund der begrenzten oralen Resorption. Maximale Eprosartan-Plasmakonzentrationen treten 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe im nüchternen Zustand auf. Die Plasmaspiegel sind im Bereich von 100 mg bis 200 mg proportional zur Dosis und im Dosierungsbereich von 400 mg und 800 mg leicht unproportional. Nach oraler Verabreichung beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit von Eprosartan gewöhnlich 5 bis 9 Stunden. Nach Langzeiteinnahme von Eprosartan kam es zu keiner signifikanten Akkumulation. Die Einnahme von Eprosartan zusammen mit einer Mahlzeit verzögert die Resorption mit geringfügigen Veränderungen (< 25 %) hinsichtlich maximaler Plasmaspiegel (C_{max}) und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC), die klinisch nicht relevant sind.

Die Plasmaproteinbindung von Eprosartan ist hoch (etwa 98 %) und innerhalb des in therapeutischer Dosierung erreichten Konzentrationsbereiches konstant. Der Grad der Plasmaproteinbindung wird durch Geschlecht, Alter, Leberfunktionsstörungen oder eine leichte bis mäßig schwere Nierenschädigung nicht beeinflusst. An einer kleinen Anzahl von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde jedoch eine Verringerung der Proteinbindung nachgewiesen.

Nach intravenöser Gabe von [¹⁴C]-Eprosartan wurde etwa 61 % der Radioaktivität in den Fäzes und etwa 37 % im Urin wiedergefunden. Nach oraler Applikation von [¹⁴C]-Eprosartan wurde etwa 90 % der Radioaktivität in den Fäzes und etwa 7 % im Urin wiedergefunden. Nach intravenöser und oraler Gabe von [¹⁴C]-Eprosartan wurde bei den Probanden lediglich Eprosartan in unveränderter Form im Plasma und in den Fäzes gefunden. Im Urin wurde ungefähr 20 % der Radioaktivität in Form eines Acylglucuronids von Eprosartan ausgeschieden, die restlichen 80 % in unveränderter Form.

Das Verteilungsvolumen von Eprosartan beträgt etwa 13 l, die Gesamt-Plasmaclearance etwa 130 ml/min. Biliäre und renale Sekretion tragen zur Elimination von Eprosartan bei.

Sowohl die AUC- als auch die C_{max} -Werte von Eprosartan sind bei älteren Patienten (im Durchschnitt auf etwa das Zweifache) erhöht, eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nach Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Eprosartan waren die AUC-Werte von Eprosartan (nicht jedoch die C_{max} -Werte) bei Patienten mit Leberschädigung im Durchschnitt um etwa 40 % erhöht.

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion lagen die mittleren AUC- und C_{max} -Werte bei Patienten mit mäßig schwerer Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance: 30–59 ml/min) um etwa 30 %, bei einer kleinen Zahl von schwer nieren geschädigten Patienten (Kreatinin-Clearance: 5–29 ml/min) um etwa 50 % und bei Dialysepatienten um etwa 60 % höher.

Es gibt keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Pharmakokinetik von Eprosartan.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit*Allgemeine Toxizität**Akute Toxizität*

Bei Gabe von bis zu 3000 mg/kg KG an Ratten und Mäusen sowie bis zu 1000 mg/kg KG an Hunden wurde keine Mortalität beobachtet.

Chronische Toxizität

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität rief Eprosartan bei Ratten (bei oraler Applikation von Dosierungen von bis zu 1000 mg/kg KG pro Tag über bis zu 6 Monate) keine toxischen Effekte hervor. Bei Hunden führte Eprosartan ab Dosierungen von 30 mg/kg KG pro Tag und mehr nach oraler Applikation bis zu sechs Monaten zu einer Abnahme der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), die sich jedoch nach einem Jahr bei fortgesetzter Behandlung normalisierten.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer Dosierung von 10 mg/kg KG pro Tag zeigte Eprosartan bei trächtigen Kaninchen nur im Spätstadium der Gravidität eine erhöhte maternale und fetale Mortalität. Dies ist sehr wahrscheinlich auf die Effekte auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zurückzuführen. Bei täglich 3 mg/kg KG wurde eine maternal-toxische Wirkung, aber keine fetale Toxizität beobachtet.

Genotoxizität

In einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Tests wurden keine Anzeichen für eine Genotoxizität gefunden.

Karzinogenität

Bei Ratten und Mäusen, denen 2 Jahre lang täglich bis zu 600 bzw. 2000 mg/kg KG verabreicht wurden, wurden keine Anzeichen für eine Karzinogenität gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile***Tablettenkern:*

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Crospovidon (Typ B nach Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Gereinigtes Wasser

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackungen oder weiße PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackungen mit:

- 28 Filmtabletten
- 56 Filmtabletten
- 98 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Abbott Arzneimittel GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
30173 Hannover
Telefon: (0511) 6750-2400
Telefax: (0511) 6750-3120
E-Mail: abbott.arzneimittel@abbott.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

41385.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Zulassungsdatum: 31. Mai 1999
Verlängerungsdatum: 30. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin