

Εγκριμένο 59554-07/09/2009

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Co-Diovan (80+12,5) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ωοειδή, χρώματος ανοικτού πορτοκαλί δισκία, με εκτύπωση "HGH" από τη μία πλευρά και "CG" από την άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.

Ο σταθερός συνδυασμός του Co-Diovan ενδείκνυται για ασθενείς στους οποίους δεν είναι ικανοποιητικός ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Co-Diovan (80+12,5) mg είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο την ημέρα. Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να ακολουθείται τιτλοποίηση των μεμονωμένων συστατικών προς την υψηλότερη δόση ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος για υπόταση και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Όταν κλινικά χρειάζεται μπορεί να ληφθεί υπ' όψη η απ' ευθείας αλλαγή από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό στους ασθενείς στους οποίους δεν είναι ικανοποιητικός ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη, με την προϋπόθεση ότι ακολουθείται η συνιστώμενη δόση που παρέχεται από την τιτλοποίηση.

Η κλινική ανταπόκριση του Co-Diovan θα πρέπει να αξιολογείται μετά την έναρξη της θεραπείας και εάν η αρτηριακή πίεση παραμένει να μην ελέγχεται, η δόση μπορεί να αυξηθεί αυξάνοντας οποιοδήποτε από τα συστατικά μέχρι τη μέγιστη δόση του Co-Diovan (320+25) mg.

Η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων.

Στους περισσότερους ασθενείς, η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία 4-8 εβδομάδων. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την τιτλοποίηση της δόσης.

Τρόπος χορήγησης

Co-Diovan μπορεί να λαμβάνεται ανεξαρτήτως γευμάτων και πρέπει να χορηγείται με νερό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Co-Diovan αντενδείκνυται σε

ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg (βλ. παράγραφο 4.4). Το Co-Diovan αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Co-Diovan δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην βαλσαρτάνη, στην υδροχλωροθειαζίδη, σε άλλα σουλφοναμιδικά παράγωγα φαρμακευτικών προϊόντων ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.6).
- Βαριά ηπατική ανεπάρκεια, χολική κίρρωση και χολόσταση.
- Βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), ανουρία.
- Ανθιστάμενη στη θεραπεία υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπερασβεστιαίμια και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μεταβολές ηλεκτρολυτών του ορού

Βαλσαρτάνη

Η ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοπροστατευτικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλους παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (ηπαρίνη κλπ.) δεν συνιστάται. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου όπως απαιτείται.

Υδροχλωροθειαζίδη

Κατά τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, έχει αναφερθεί υποκαλιαιμία. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, έχει συσχετισθεί με υπονατριαιμία και υποχλωραιμική αλκάλωση. Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, αυξάνουν την αποβολή μαγνησίου στα ούρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησισαιμία. Η αποβολή ασβεστίου μειώνεται με τα θειαζιδικά διουρητικά. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαίμια.

Όπως για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Ασθενείς με υπο-ογκαιμία ή/και υπονατριαιμία

Ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών.

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία ή/και υπο-ογκαιμία, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να παρουσιασθεί συμπτωματική υπόταση σε σπάνιες περιπτώσεις μετά από την έναρξη της θεραπείας με το Co-Diovan. Η υπονατριαιμία ή/και η υπο-ογκαιμία πρέπει να αναταχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Co-Diovan.

Ασθενείς με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλες καταστάσεις που προκαλούν διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει

συσχετιστεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση του Co-Diovan σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί.

Έτσι, δεν μπορεί ν' αποκλεισθεί ότι λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης η χρήση του Co-Diovan μπορεί επιπλέον να συσχετισθεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Το Co-Diovan δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Το Co-Diovan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού, λόγω του ότι η ουρία του αίματος και η κρεατινίνη ορού μπορεί να αυξηθούν σε αυτούς τους ασθενείς.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με το Co-Diovan επειδή το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε αυτούς δεν είναι ενεργοποιημένο.

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως με όλα τα αγγειοδιασταλτικά, ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HOCM).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου του ορού, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος όταν το Co-Diovan χορηγείται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει επί του παρόντος εμπειρία για την ασφαλή χρήση του Co-Diovan σε ασθενείς που υποβλήθηκαν προσφάτως σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια χωρίς χολόσταση, το Co-Diovan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Λοιπές μεταβολικές διαταραχές

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η σημαντική υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη υποκείμενου υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II (ΑΙΡΑ) δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡΑ θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Γενικά

Πρέπει να δίδετε προσοχή σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενη υπερευαισθησία σε άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων τύπου II της αγγειοτασίνης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με βαλσαρτάνη και με υδροχλωροθειαζίδη

Η παράλληλη χορήγηση δεν συνιστάται

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου του ορού και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια παράλληλης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ και θειαζίδης, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης. Λόγω της έλλειψης εμπειρίας με την ταυτόχρονη χρήση βαλσαρτάνης και λιθίου, ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός αποδειχτεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Χρειάζεται προσοχή με την παράλληλη χρήση

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Το Co-Diovan μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων (π.χ. αΜΕΑ, β αποκλειστές, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου).

Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)

Η δράση των αμινών που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση μπορεί να μειωθεί αλλά δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβάνοντας εκλεκτικούς αναστολείς του COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ >3 g/ημερησίως, και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να εξασθενίσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και της υδροχλωροθειαζίδης, όταν χορηγούνται παράλληλα. Επιπλέον, η παράλληλη χρήση του Co-Diovan με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αύξηση του καλίου στον ορό. Επομένως, συνιστάται να γίνεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας καθώς και επαρκή ενυδάτωση των ασθενών.

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη βαλσαρτάνη

Η παράλληλη χορήγηση δεν συνιστάται

Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος, που περιέχουν κάλιο και άλλες ουσίες, που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου

Εάν κάποιο φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου θεωρείται απαραίτητο να ληφθεί σε συνδυασμό με τη βαλσαρτάνη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα.

Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων με βαλσαρτάνη, δεν βρέθηκαν αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με βαλσαρτάνη ή με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ουσίες: σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γκλιβενκλαμίδη. Η διγοξίνη και η ινδομεθακίνη μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την υδροχλωροθειαζίδη, ένα από τα συστατικά του Co-Diovan (βλέπε αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη).

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη

Παράλληλη χορήγηση για την οποία απαιτείται προσοχή

Φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, υπακτικά, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβονοξολόνη, πενικιλίνη G, σαλικυλικό οξύ και παράγωγα)

Εάν πρόκειται να χορηγηθούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα με το συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης-βαλσαρτάνης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενισχύσουν την επίδραση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes)

- Αντιαρρυθμικά Τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη)
- Αντιαρρυθμικά Τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη)
- Ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοροπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδία, σουλτοπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη)
- Λοιπά (π.χ. βεπριδύλη, σισαπρίδη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη i.v., αλοφαντρίνη, κετανσερίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξακίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη i.v.)

Εξαιτίας του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας

Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία μπορεί να παρουσιαστεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες που ευνοούν την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών.

Άλατα ασβεστίου και βιταμίνη D

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες (λαμβάνόμενοι από το στόμα παράγοντες και ινσουλίνη)

Η θεραπεία με θειαζίδη μπορεί να επηρεάζει την ανοχή στη γλυκόζη. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγει η λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με υδροχλωροθειαζίδη.

B-αναστολείς και διαζοξίδη

Η παράλληλη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αναστολείς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική δράση της διαζοξίδης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινουραζόνη και αλλοπουρινόλη)

Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρικών φαρμάκων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί μία αύξηση της προβενεσίδης ή της σουλφινουραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη)

Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί με αντιχολινεργικούς παράγοντες, προφανώς λόγω της αύξησης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου.

Αμανταδίνη

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης

Παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων διαταράσσεται η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης.

Κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη)

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη)

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των παραγώγων του κουραρίου.

Κυκλοσπορίνη

Η παράλληλη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Οινόπνευμα, αναισθητικά και κατασταλτικά

Ενδέχεται να εμφανίσει ορθοστατική υπόταση.

Μεθυλντόπα

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλη θεραπεία με μεθυλντόπα και υδροχλωροθειαζίδη.

Καρβαμαζεπίνη

Ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη παράλληλα με καρβαμαζεπίνη μπορεί να αναπτύξουν υπονατρίαμια. Συνεπώς, θα πρέπει σε αυτούς τους ασθενείς να δίνονται συμβουλές σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπονατρίαμίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται ανάλογα.

Σκιαγραφικό μέσο ιωδίου

Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις του παραγώγου του ιωδίου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Βαλσαρτάνη

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II (ΑΙΡΑ) δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση ΑΙΡΑ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης έπειτα από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν ήταν αποδεικτικές, ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια μικρή αύξηση του κινδύνου. Αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ΑΙΡΑ), παρόμοιοι κίνδυνοι ενδέχεται να υπάρχουν για αυτή την τάξη φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλεια για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡΑ θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία.

Έκθεση από τη θεραπεία με ΑΙΡΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη

οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση που η έκθεση σε ΑΙΡΑ έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να πραγματοποιηθεί υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν πάρει ΑΙΡΑ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της κύησης, ειδικά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να διακινδυνεύει την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και βρεφικές επιδράσεις όπως ίκτερος, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοκυτοπενία.

Γαλουχία

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά το θηλασμό. Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως η χρήση του Co-Diovan κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εναλλακτικές θεραπείες με πιο καθιερωμένα προφίλ ασφάλειας κατά το θηλασμό είναι προτιμότερες, ειδικά κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις επιδράσεις του Co-Diovan στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κατά την οδήγηση οχήματος ή το χειρισμό μηχανών, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε κλινικές μελέτες και εργαστηριακά ευρήματα και παρουσιάζονται συχνότερα με βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη σε σχέση με εικονικό φάρμακο και μεμονωμένες αναφορές μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου παρουσιάζονται παρακάτω ανάλογα με την κατηγορία συστήματος οργάνων. Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι παρουσιάζονται με κάθε συστατικό όταν χορηγείται μεμονωμένα, αλλά που δεν έχουν διαπιστωθεί σε κλινικές μελέτες, μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη θεραπεία με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητά τους και οι συχνότερες αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο πρότυπο κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$); συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$); όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$); σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$); πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές Αφυδάτωση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες Ζάλη

Όχι συχνές Παιραισθησία

Μη γνωστές Συγκοπή

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές Θολή όραση

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές	Εμβοές
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Βήχας
Μη γνωστές	Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Διάρροια
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές	Μυαλγία
Πολύ σπάνιες	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Μη γνωστές	Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές	Κόπωση
Έρευνες	
Μη γνωστές	Αυξημένο ουρικό οξύ του ορού, Αυξημένη χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού, Υποκαλιαιμία, Υπονατριαιμία, Αύξηση ουρίας αίματος, Ουδετεροπενία

Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα μεμονωμένα συστατικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να είναι πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις και με το Co-Diovan, ακόμη κι εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ή κατά την περίοδο κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Πίνακας 2. Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με βαλσαρτάνη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές	Μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση αιματοκρίτη, θρομβοκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές	Λοιπές αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης ορονοσίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Μη γνωστές	Αύξηση καλίου ορού
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Ίλιγγος
Αγγειακές διαταραχές	
Μη γνωστές	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές	Αύξηση τιμών ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Μη γνωστές	Αγγειοίδημα, εξάνθημα, κνησμός
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων	
Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια

Πίνακας 3. Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις σε σχέσεις με εκείνες που χορηγούνται με το Co-Diovan. Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες Πολύ σπάνιες	Θρομβοκυτταροπενία, ενίοτε με πορφύρα Ακοκκιοκυττάρωση, λευκοπενία, αιμολυτική αναιμία, καταστολή μυελού των οστών
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Πολύ σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Ψυχιατρικές διαταραχές Σπάνιες	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Σπάνιες	Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες
Αγγειακές διαταραχές Συχνές	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ σπάνιες	Αναπνευστική δυσχέρεια, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας και πνευμονικού οιδήματος
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Συχνές Σπάνιες	Απώλεια όρεξης, ήπια ναυτία και έμετος Δυσκοιλιότητα, γαστρεντερική δυσφορία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Σπάνιες	Ενδοηπατική χολόσταση ή ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές Σπάνιες	Κνίδωση και λοιπές μορφές εξανθήματος Φωτοευαισθησία
Πολύ σπάνιες	Νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, δερματικές αντιδράσεις ομοιάζουσες με ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές	Ανικανότητα

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπερδοσολογία με βαλσαρτάνη μπορεί να καταλήξει σε αξιοσημείωτη υπόταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης, κυκλοφορική κατέρρευση ή/και καταπληξία.

Επιπροσθέτως, μπορεί να εμφανιστούν τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα λόγω υπερδοσολογίας του συστατικού της υδροχλωροθειαζίδης: ναυτία, υπνηλία, υποογκαιμία και διαταραχές των ηλεκτρολυτών που συσχετίζονται με καρδιακές αρρυθμίες και μυϊκούς σπασμούς.

Θεραπεία

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από το χρόνο της λήψης και τον τύπο και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η σταθεροποίηση της κυκλοφορικής κατάστασης είναι πρωταρχικής σπουδαιότητας. Εάν παρουσιασθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να γίνει ταχεία αναπλήρωση άλατος και όγκου ύδατος.

Η βαλσαρτάνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση λόγω της ισχυρής της συμπεριφοράς σύνδεσης με το πλάσμα, ενώ η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης θα επιτευχθεί με διύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II και διουρητικά, βαλσαρτάνη και διουρητικά, κωδικός ATC: C09D A03.

Βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 80/12,5 mg (60%) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (25%) και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (27%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 80 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 80 mg (3,9/5,1 mmHg) και βαλσαρτάνη 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 80/12,5 mg (51%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 80 mg (36%) και βαλσαρτάνη 160 mg (37%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (1,9/4,1 mmHg) και την υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) και τη βαλσαρτάνη 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 80/12,5 mg (64%) σε σχέση με εικονικό φάρμακο (29%) και υδροχλωροθειαζίδη (41%).

Μειώσεις του καλίου ορού που εξαρτώνται από τη δόση, παρουσιάστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με βαλσαρτάνη + υδροχλωροθειαζίδη. Μείωση του καλίου του ορού παρουσιάστηκε συχνότερα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε υδροχλωροθειαζίδη 25 mg σε σχέση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, η επίδραση μείωσης του καλίου από την υδροχλωροθειαζίδη μετριασθήκε από την καλιοσυντηρητική επίδραση της βαλσαρτάνης.

Οι ευεργετικές επιδράσεις της βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα είναι αυτή τη στιγμή άγνωστες.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη είναι ένας από του στόματος ενεργός, ισχυρός, και ειδικός ανταγωνιστής υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (Ang II). Δρα εκλεκτικά στον υπότυπο AT₁ του υποδοχέα, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτασίνης II. Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα, λόγω του αποκλεισμού του υποδοχέα AT₁ με τη βαλσαρτάνη μπορεί να διεγείρουν τον μη αποκλεισμένο υποδοχέα AT₂, ο οποίος εμφανίζεται να αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT₁. Η βαλσαρτάνη δεν εμφανίζει καμιά μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT₁ και έχει πολύ μεγαλύτερη χημική συγγένεια (περίπου 20.000 φορές) για τον υποδοχέα AT₁ από ό,τι για τον υποδοχέα AT₂. Η βαλσαρτάνη δε δεσμεύεται με ή αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή αυλούς ιόντων, που είναι γνωστοί για τη σπουδαιότητά τους στην καρδιαγγειακή ρύθμιση.

Η βαλσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA (γνωστό επίσης σαν κινινάση II) που μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II και αποδομεί τη βραδυκινίνη. Καθώς δεν υπάρχει επίδραση στο MEA και ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας P, οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II είναι απίθανο να σχετίζονται με το βήχα. Σε κλινικές δοκιμές, όπου η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα του MEA, η συχνότητα εμφάνισης του ξηρού βήχα ήταν σημαντικά μικρότερη ($p < 0,05$)

σε ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαλσαρτάνη από ό,τι σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έναν αναστολέα του MEA (2,6% έναντι 7,9% αντίστοιχα). Σε μία κλινική δοκιμή ασθενών με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του MEA, το 19,5% των ατόμων της δοκιμής, που έλαβαν βαλσαρτάνη και το 19,0% εκείνων που πήραν ένα θειαζιδικό διουρητικό, είχαν βήχα σε σύγκριση με το 68,5% εκείνων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έναν αναστολέα του MEA ($p < 0,05$).

Η χορήγηση της βαλσαρτάνης σε ασθενείς με υπέρταση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεασθεί η συχνότητα του σφυγμού. Στους περισσότερους ασθενείς, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης εμφανίζεται μέσα σε 2 ώρες και η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μέσα σε 4-6 ώρες. Η αντιυπερτασική δράση διαρκεί για περισσότερες από 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης με οποιαδήποτε δόση επιτυγχάνεται γενικά μέσα σε 2-4 εβδομάδες και διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη, επιτυγχάνεται σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Η απότομη διακοπή της βαλσαρτάνης δεν έχει συσχετισθεί με υπερτασική αναπήδηση (rebound hypertension) ή με άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η βαλσαρτάνη έχει φανεί ότι μειώνει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα. Η μελέτη MARVAL (μείωση μικρολευκωματινουρίας με βαλσαρτάνη) αξιολόγησε τη μείωση της απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα (UAE) με βαλσαρτάνη (8-160 mg μία φορά την ημέρα) έναντι αμλοδιπίνης (5-10 mg μια φορά την ημέρα), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία: 58 χρόνια, 265 άντρες) με μικρολευκωματινουρία (βαλσαρτάνη: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; αμλοδιπίνης: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), με φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και με διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη αίματος $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Στις 24 εβδομάδες, η UAE μειώθηκε ($p < 0,001$) κατά 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% Δ.Ε.: -40,4 έως -19,1) με βαλσαρτάνη και περίπου κατά 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% Δ.Ε.: -5,6 έως 14,9) με αμλοδιπίνη παρά τους παρόμοιους ρυθμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης και στις δύο ομάδες. Η μελέτη Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) εξέτασε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης στη μείωση της UAE σε 391 υπερτασικούς ασθενείς (αρτηριακή πίεση=150/88 mmHg) με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματινουρία (μέση=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) και διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (μέση κρεατινίνη ορού = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από 3 δόσεις βαλσαρτάνης (160, 320 και 640 mg μία φορά την ημέρα) και έλαβαν θεραπεία για 30 εβδομάδες. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καθορίσει τη βέλτιστη δόση της βαλσαρτάνης για τη μείωση της UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σε 30 εβδομάδες, το ποσοστό αλλαγής στην UAE μειώθηκε σημαντικά κατά 36% από τη γραμμή αναφοράς με βαλσαρτάνη 160 mg (95% Δ.Ε.: 22 έως 47%), και κατά 44% με βαλσαρτάνη 320 mg (95% Δ.Ε.: 31 έως 54%). Προέκυψε ότι 160-320 mg βαλσαρτάνης προκάλεσαν κλινικά σχετικές μειώσεις στην UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Υδροχλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στο άπω νεφρικό ελικοειδές σωληνάριο. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς NaCl στο άπω ελικοειδές σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδίων είναι μέσω της αναστολής του συμμεταφορέα Na^+Cl^- ίσως με τον ανταγωνισμό για το σημείο Cl^- , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ίσο βαθμό κατά προσέγγιση και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος, με συνακόλουθες αυξήσεις της δράσης της ρενίνης στο πλάσμα, της αποβολής αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου μέσω των ούρων και μείωση του καλίου του ορού. Ο σύνδεσμος ρενίνης-αλδοστερόνης διαμεσολαβείται από την αγγειοτασίνη II, οπότε με τη συγχρόνηση βαλσαρτάνης, η μείωση του καλίου του ορού είναι λιγότερο προεξάρχουσα σε σχέση με εκείνη που παρατηρείται με μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται κατά 30% περίπου όταν συγχωρηγείται με βαλσαρτάνη. Η κινητική της βαλσαρτάνης δεν επηρεάζεται αισθητά από τη συγχωρήγηση υδροχλωροθειαζίδης. Αυτή η παρατηρούμενη αλληλεπίδραση δεν έχει καμία επίδραση στη συνδυασμένη χρήση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, εφόσον ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν δείξει σαφή αντιυπερτασική επίδραση, μεγαλύτερη από εκείνη που αποκτάται όταν χορηγείται μεμονωμένα οποιαδήποτε δραστική ουσία ή εικονικό φάρμακο.

Βαλσαρτάνη

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση βαλσαρτάνης μόνο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για το Diovan είναι 23%. Οι τροφές μειώνουν την έκθεση (όπως μετρείται από την AUC) στη βαλσαρτάνη κατά περίπου 40% και τις μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα (C_{max}) κατά περίπου 50%, παρόλο που 8 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση των δόσεων οι συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες για την ομάδα που πήρε τροφή και αυτήν που νήστεψε. Αυτή η μείωση στην περιοχή συγκεντρώσεων κάτω από την καμπύλη (AUC), ωστόσο, δε συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση στη θεραπευτική δράση, επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης της βαλσαρτάνης έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 17 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η βαλσαρτάνη δεν κατανέμεται εκτενώς στους ιστούς. Η βαλσαρτάνη δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του ορού (94–97%), κυρίως με τη λευκοματίνη του ορού.

Βιομετασχηματισμός

Η βαλσαρτάνη δεν βιομετασχηματίζεται σε υψηλό βαθμό καθώς περίπου μόνο το 20% της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Ένας υδροξυμεταβολίτης έχει αναγνωρισθεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις (λιγότερο από το 10% των συγκεντρώσεων της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της βαλσαρτάνης). Αυτός ο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά αδρανής.

Απέκκριση

Η βαλσαρτάνη εμφανίζει πολυεκτητική φθίνουσα κινητική ($t_{1/2a} < 1$ ώρα και $t_{1/2b}$ περίπου 9 ώρες). Η βαλσαρτάνη απεκκρίνεται στα κόπρανα (περίπου το 83% της δόσης) και στα ούρα (περίπου το 13% της δόσης), κυρίως σαν αμετάβλητο φάρμακο. Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 2 l/h και η νεφρικής της κάθαρση είναι 0,62 l/h (περίπου το 30% της συνολικής κάθαρσης). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπειτα από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία (t_{max} περίπου 2 h) με παρόμοια χαρακτηριστικά απορρόφησης και για το σκεύασμα με το εναιώρημα και για το δισκίο. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 60–80% μετά από χορήγηση από το στόμα. Έχει αναφερθεί ότι η παράλληλη χορήγηση με τροφή και αυξάνει και μειώνει τη συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Το μέγεθος αυτών των επιδράσεων είναι μικρό και παρουσιάζει ελάχιστη κλινική σημασία. Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος. Δεν σημειώνεται μεταβολή της κινητικής της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως.

Κατανομή

Η κινητική της κατανομής και αποβολής έχουν περιγραφεί γενικώς με διεκθετική συνάρτηση απόσβεσης. Ο εμφανής όγκος κατανομής είναι 4–8 l/kg.

Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες ορού (40–70%), και κυρίως λευκοματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου 1,8 φορές από εκείνα στο πλάσμα.

Αποβολή

Για την υδροχλωροθειαζίδη, >95% της απορροφούμενης δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ένωση στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται σε παθητική διήθηση και ενεργή αποβολή στο νεφρικό σωληνάριο. Η τελική ημιζωή είναι 6-15 h.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Κάπως υψηλότερη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη παρατηρήθηκε σε ορισμένα ηλικιωμένα άτομα από ότι σε νέα άτομα. Ωστόσο, δεν έχει καταδειχθεί ότι αυτό έχει οποιαδήποτε κλινική σημασία.

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στη συνιστώμενη δόση Co-Diovan δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30–70 ml/min.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, δεν διατίθενται δεδομένα για το Co-Diovan. Η βαλσαρτάνη συνδέεται πολύ με την πρωτεΐνη στο πλάσμα και δεν πρόκειται να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση, ενώ η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης θα επιτευχθεί με αιμοκάθαρση.

Η νεφρική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης συνίσταται σε παθητική διήθηση και ενεργή αποβολή στο νεφρικό σωληνάριο. Όπως αναμένεται για μία ένωση που αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς, η νεφρική λειτουργία έχει μία αισθητή επίδραση στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ήπια (n=6) έως μέτρια (n=5) ηπατική δυσλειτουργία, η έκθεση στη βαλσαρτάνη αυξήθηκε κατά περίπου 2-φορές σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές. Δεν διατίθενται δεδομένα για τη χρήση βαλσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Η ηπατοπάθεια δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ενδεχόμενη τοξικότητα του συνδυασμού βαλσαρτάνης - υδροχλωροθειαζίδης μετά από χορήγηση από το στόμα διερευνήθηκε σε αρουραίους και πιθήκους (marmoset) σε μελέτες που διήρκεσαν μέχρι έξι μήνες. Δεν προέκυψαν ευρήματα που θα απέκλειαν τη χρήση θεραπευτικών δόσεων στον άνθρωπο.

Το πιθανότερο είναι οι μεταβολές που παρήγαγε ο συνδυασμός στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας να έχουν προκληθεί από το συστατικό της βαλσαρτάνης. Το τοξικολογικά στοχευόμενο όργανο ήταν ο νεφρός και η αντίδραση είναι πιο αισθητή στους πιθήκους marmoset παρά στους αρουραίους. Ο συνδυασμός οδήγησε σε νεφρική βλάβη (νεφροπάθεια με σωληναριακή βασηοφιλία, αυξήσεις της ουρίας στο πλάσμα, της κρεατινίνης στο πλάσμα και του καλίου του ορού, αυξήσεις του όγκου των ούρων και των ηλεκτρολυτών στα ούρα από 30 mg/kg/ημερησίως βαλσαρτάνη + 9 mg/kg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης σε αρουραίους και 10 + 3 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους marmoset), πιθανόν μέσω επιρροής της αιμοδυναμικής των νεφρών. Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,9 και 3,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,3 και 1,2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². (Οι υπολογισμοί θεωρούν λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημέρα βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης και ασθενής 60 kg.)

Υψηλές δόσεις συνδυασμού βαλσαρτάνης – υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσαν μειώσεις των δεικτών ερυθροκυττάρων (αριθμός ερυθροκυττάρων, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, από 100 + 31 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 30 + 9 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους marmoset). Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 3,0 και 12 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,9 και 3,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². (Οι υπολογισμοί θεωρούν λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημερησίως βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημερησίως υδροχλωροθειαζίδης και ασθενής 60 kg).

Στα χοιρίδια, παρατηρήθηκε βλάβη στο γαστρικό βλεννογόνο (από 30 + 9 mg/kg/η). Ο συνδυασμός οδήγησε ακόμη σε υπερπλασία των προσαγωγών αρτηριδίων στο νεφρό (στα 600 + 188 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και από 30 + 9 mg/kg/ημέρα στους πιθήκους marmoset). Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,9 και 3,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 18 και 73 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². (Οι υπολογισμοί θεωρούν λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημερησίως βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημερησίως υδροχλωροθειαζίδης και ασθενής 60 kg.).

Οι προαναφερόμενες επιδράσεις φαίνεται να οφείλονται στις φαρμακολογικές επιδράσεις υψηλών δόσεων βαλσαρτάνης (αποκλεισμός της απελευθέρωσης ρενίνης από επαγόμενη από αγγειοτασίνη II αναστολή, με διέγερση των κυττάρων παραγωγής ρενίνης) και παρουσιάζονται και με αναστολείς ACE. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται να μην έχουν σχετικότητα με τη χρήση θεραπευτικών δόσεων βαλσαρτάνης στον άνθρωπο.

Ο συνδυασμός βαλσαρτάνης-υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει δοκιμαστεί για μεταλλαξιογένεση, χρωμοσωματική θραύση ή καρκινογένεση, εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις αλληλεπίδρασης ανάμεσα στις δύο ουσίες. Ωστόσο, αυτοί οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν χωριστά με βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη και δεν παρήγαγαν ενδείξεις μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωματικής θραύσης ή καρκινογένεσης.

Σε αρουραίους, μητρικές τοξικές δόσεις (600 mg/kg/ημέρα) κατά τις τελευταίες ημέρες της κύησης και κατά τη γαλουχία οδήγησαν σε μικρότερη επιβίωση, χαμηλότερη αύξηση βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη (αποκόλληση του πτερυγίου του ωτός και του έξω ακουστικού πόρου) των απογόνων (βλ. παράγραφο 4.6). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε βάση mg/m² (οι υπολογισμοί θεωρούν ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 κιλών). Παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης (Τμήμα II) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε αρουραίους και κουνέλια, δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης, ωστόσο, παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα συσχετιζόμενη με μητρική τοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

microcrystalline cellulose,
colloidal anhydrous silica,
crospovidone,
magnesium stearate,

Περίβλημα:

hypromellose,

macrogol 8000,
talc,
red iron oxide (E 172),
yellow iron oxide (E 172),
titanium dioxide (E 171).

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.
Φυλάξτε το στην αρχική συσκευασία ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία σε (κυψέλες) blisters από PVC/PE/PVDC/Alu : 14 (1x14), 28 (2x14), 30, 56(4x14), 98(7x14)

Νοσοκομειακές συσκευασίες : 28, 56,98, 280(20x14), 280 (10x28)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12ο χλμ. Εθνικής Οδού Νο 1.
144 51 Μεταμόρφωση

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

15279/16-8-2004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

27/07/98

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ