

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fyronex Plus (32+12,5) mg δισκία

Fyronex Plus (32+25) mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 32 mg candesartan cilexetil και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 156 mg λακτόζη (ως λακτόζη μονοϋδρική) και 0,005 mg (0,0002 mmol) νάτριο.

Κάθε δισκίο περιέχει 32 mg candesartan cilexetil και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 143,8 mg λακτόζη (ως λακτόζη μονοϋδρική) και 0,005 mg (0,0002 mmol) νάτριο.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

(32+12,5) mg δισκίο:

Ανοικτό καφέ, στικτό, επίμηκες, αμφίκυρτο δισκίο, το οποίο φέρει ανάγλυφο το διακριτικό «32» στη μία όψη του και εγκοπή και στις δύο όψεις του.

(32+25) mg δισκίο:

Καστανοκόκκινο, στικτό, επίμηκες, αμφίκυρτο δισκίο, το οποίο φέρει ανάγλυφο το διακριτικό «H 32» στη μία όψη του και εγκοπή και στις δύο όψεις του.

Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποση του και όχι για το διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fyronex Plus ενδείκνυται για τη:

- Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται βέλτιστα με μονοθεραπεία με candesartan cilexetil ή υδροχλωροθειαζίδη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση Fyronex Plus είναι ένα δισκίο μία φορά ημερησίως.

Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης των ξεχωριστών συστατικών (candesartan cilexetil και υδροχλωροθειαζίδη). Όταν κριθεί κλινικά ενδεδειγμένο, μπορεί να εξεταστεί η άμεση αλλαγή από τη μονοθεραπεία σε Fyronex Plus. Προτείνεται τιτλοποίηση της δόσης του candesartan cilexetil όταν γίνεται αλλαγή από μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη. Το Fyronex Plus μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται βέλτιστα με μονοθεραπεία με candesartan cilexetil ή με υδροχλωροθειαζίδη ή με Fyronex Plus σε χαμηλότερες δόσεις.

Το μεγαλύτερο μέρος της αντιυπερτασικής δράσης συνήθως επιτυγχάνεται μέσα σε διάστημα 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Μείωση του ενδοαγγειακού όγκου

Για τους ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υπότασης, όπως είναι οι ασθενείς με πιθανή υποογκαιμία, συνιστάται η τιτλοποίηση της δόσης του candesartan cilexetil (αρχική δόση των 4 mg candesartan cilexetil θα πρέπει να εξετάζεται για αυτούς τους ασθενείς).

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται η τιτλοποίηση της δόσης του candesartan cilexetil σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min/1,73 m² Επιφάνειας Σώματος (BSA)) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Fyronex Plus. Το Fyronex Plus αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min/1,73 m² BSA) (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται η τιτλοποίηση της δόσης του candesartan cilexetil σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια χρόνια ηπατική νόσο.

Το Fyronex Plus αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και/ή χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Fyronex Plus σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Fyronex Plus μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Η βιοδιαθεσιμότητα του candesartan δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και τροφής.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε δραστικά παράγωγα σουλφοναμιδών. Η υδροχλωροθειαζίδη είναι δραστικό παράγωγο της σουλφοναμιδής.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min/1,73 m² BSA)
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και/ή χολόσταση
- Ανθεκτική υποκαλιαιμία και υπερασβεστιαιμία
- Ουρική αρθρίτιδα
- Η ταυτόχρονη χρήση του Fyronex Plus με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην

αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του RAAS μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Νεφρική δυσλειτουργία

Όπως με άλλους παράγοντες που επάγουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, μεταβολές στη νεφρική λειτουργία ενδέχεται να αναμένονται σε ευπαθείς ασθενείς που λαμβάνουν Fyronex Plus (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μεταμόσχευση νεφρού

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα αναφορικά με τη χρήση του Fyronex Plus σε ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση νεφρού.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AIIAs), μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της ουρίας στο αίμα και της κρεατινίνης στον ορό, σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας επί μονήρους νεφρού.

Μείωση του ενδοαγγειακού όγκου

Σε ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και/ή του νατρίου μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση, όπως αναφέρεται και για άλλους παράγοντες οι οποίοι δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Για το λόγο αυτό, μέχρι να αποκατασταθεί αυτή η διαταραχή δεν συνιστάται η χορήγηση του Fyronex Plus.

Αναισθησία και χειρουργικές επεμβάσεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν AIIAs μπορεί να παρουσιαστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της αναισθησίας ή της χειρουργικής επέμβασης, εξαιτίας του αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Πολύ σπάνια η υπόταση μπορεί να είναι τόσο σοβαρή που να δικαιολογεί τη χρήση ενδοφλέβιων υγρών και/ή αγγειοσυσπαστικών ουσιών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία ή επιδεινούμενη ηπατική νόσο, καθώς ελάχιστες μεταβολές των υγρών και του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ηπατικού κόματος. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Fyronex Plus σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας (αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια)

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε πάσχοντες από αιμοδυναμικά σχετιζόμενη στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, ή από αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικούς παράγοντες που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται η χορήγηση του Fygonex Plus σε αυτόν τον πληθυσμό.

Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Πρέπει να πραγματοποιούνται περιοδικοί προσδιορισμοί των επιπέδων των ηλεκτρολυτών του ορού σε κατάλληλα διαστήματα. Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανόμενης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών (υπερασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, υπονατρίαμία, υπομαγνησιαμία και υποχλωραιμική αλκάλωση).

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να μειώσουν την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αυξημένη συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό. Έντονη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί σημείο λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν από τη διενέργεια δοκιμασιών για τη λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων.

Η υδροχλωροθειαζίδη προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση της απέκκρισης του καλίου στα ούρα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποκαλιαιμία. Αυτή η δράση της υδροχλωροθειαζίδης φαίνεται να είναι λιγότερο εμφανής όταν συνδυάζεται με candesartan cilexetil. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ασθενείς υπό έντονη διούρηση, σε ασθενείς με ανεπαρκή από του στόματος λήψη ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH).

Η θεραπεία με candesartan cilexetil μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία, ιδιαίτερα παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας και/ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Η συγχορήγηση Fygonex Plus με αναστολείς ΜΕΑ, αλσικιρένη, καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα μαγειρικού άλατος ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη, συν-τριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου στον ορό. Πρέπει να πραγματοποιείται κατάλληλη παρακολούθηση του καλίου.

Έχει αποδειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την απέκκριση του μαγνησίου στα ούρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

Μεταβολική και ενδοκρινολογική δράση

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να διαταράξει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης των αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανόμενης της ινσουλίνης. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια αγωγής με θειαζίδη. Αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων έχει συσχετιστεί με την αγωγή με θειαζιδικά διουρητικά. Στις δόσεις που περιέχονται στο Fygonex Plus έχουν παρατηρηθεί μόνο ελάχιστες επιδράσεις. Τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό και μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με προδιάθεση.

Φωτοευαισθησία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας κατά τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστεί αντίδραση φωτοευαισθησίας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν η επαναχορήγηση της θεραπείας είναι απαραίτητη, συνιστάται η προστασία των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA ακτινοβολία.

Γενικά

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο συμπεριλαμβανόμενης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα αυτό συμπεριλαμβανομένων των AIPRAs, έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία ή, σπάνια, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Όπως και με κάθε άλλον αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή αθηροσκληρωτική αγγειακή εγκεφαλική νόσο μπορεί να καταλήξει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος μπορεί να εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη, αλλά αυτό το ενδεχόμενο είναι πιθανότερο σε ασθενείς που έχουν τέτοιο ιστορικό.

Παρόξυνση ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθριματώδη λύκου έχει αναφερθεί με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών.

Η αντιυπερτασική δράση του Fygonex Plus μπορεί να ενισχυθεί από άλλα αντιυπερτασικά.

Ειδικές προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δισκίο, που ουσιαστικά σημαίνει ότι είναι «ελεύθερο νατρίου».

Κύηση

Δεν πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με AIPRAs κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός κι αν η συνέχιση της θεραπείας με AIPRAs θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαπιστωθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIPRAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, αν απαιτείται, να ξεκινάει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Η χρήση του Fygonex Plus μπορεί να δώσει θετικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες ντόπινγκ λόγω της υδροχλωροθειαζίδης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Στα φάρμακα που μελετήθηκαν σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες περιλαμβάνονται η βαρφαρίνη, η διγοξίνη, τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (δηλ. αιθινυλοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη), η γλιβενκλαμίδα και η νιφεδιπίνη. Δεν διαπιστώθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας σε αυτές τις μελέτες.

Η εξάντληση των αποθεμάτων καλίου που οφείλεται στη δράση της υδροχλωροθειαζίδης αναμένεται ότι μπορεί να ενισχυθεί από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, υπακτικά,

αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, νατριούχο πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος, στεροειδή, ACTH).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Fyronex Plus με καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα μαγειρικού αλατος ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. νατριούχος ηπαρίνη, συντριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στον ορό. Πρέπει να πραγματοποιείται κατάλληλη παρακολούθηση του καλίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησαιμία που προκαλούνται από τα διουρητικά προδιαθέτουν σε μια ενδεχόμενη καρδιοτοξική δράση των γλυκοσιδών της δακτυλίτιδας και των αντιαρρυθμικών. Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στον ορό, όταν το Fyronex Plus χορηγείται με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα και με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes):

- Αντιαρρυθμικά τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη)
- Αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη)
- Ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοριοπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδίδη, σουλτοπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη)
- Άλλα (π.χ. βεπριδίλη, σισαπρίδη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη ενδοφλέβια, αλοφαντρίνη, κετανσερίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίδη, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδίδη, βινκαμίνη ενδοφλέβια)

Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και της τοξικότητας κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) ή υδροχλωροθειαζίδη. Παρόμοια δράση έχει επίσης αναφερθεί με τους ΑΙΡAs. Δε συνιστάται η χρήση candesartan και υδροχλωροθειαζίδης με λίθιο. Εάν ο συνδυασμός αποδεικνύεται απαραίτητος, συνιστάται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Όταν ΑΙΡAs χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (πχ: εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να συμβεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης.

Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, ταυτόχρονη χρήση ΑΙΡAs και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και σε αύξηση του καλίου του ορού, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ανεπαρκή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά, στη συνέχεια.

Η διουρητική, νατριουρητική και αντιυπερτασική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μετριάζεται από τα ΜΣΑΦ.

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται από την κολεστιπόλη ή τη χολεστυραμίνη.

Η δράση των μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη) μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό λόγω μείωσης της απέκκρισής του. Αν χρειάζεται να δοθούν συμπληρώματα ασβεστίου ή

βιταμίνης D, πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό και να προσαρμόζεται η δόση ανάλογα.

Η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και της διαζοξιδης μπορεί να ενισχυθεί από τις θειαζίδες.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των διουρητικών τύπου θειαζίδης μειώνοντας την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και το ρυθμό κένωσης του στομάχου.

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τη μυελοκατασταλτική τους δράση.

Η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί με τη ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ, βαρβιτουρικών ή αναισθητικών.

Η αγωγή με ένα θειαζιδικό διουρητικό μπορεί να διαταράξει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης των αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης. Η μετορμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από την πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια η οποία συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση των αρτηριών στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. αδρεναλίνη) αλλά όχι αρκετά ώστε να αποκλεισθεί ένα ενδεχόμενο αγγειοσυσπαστικό αποτέλεσμα.

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων.

Ταυτόχρονη χορήγηση με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Ταυτόχρονη χορήγηση με βακλοφαίνη, αμφοστίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή νευροληπτικά μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης και μπορεί να επάγει υπόταση.

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης- αγγειοτασίνης -αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκιρηνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης- αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs):

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

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά την έκθεση σε αναστολείς του MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε σαφή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μία μικρή αύξηση του κινδύνου. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους AIIAs, ενδέχεται να υπάρχουν παρόμοιοι κίνδυνοι για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες για την οποία έχει αποδειχθεί το προφίλ ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με AIIAs θεωρείται απαραίτητη. Εάν επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIAs πρέπει να διακοπεί αμέσως και, αν απαιτείται, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε AIIAs κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στους ανθρώπους (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση έκθεσης σε AIIAs από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υδροχλωροθειαζίδη:

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από την υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακούντια αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις στο έμβρυο και το νεογνό όπως ίκτερο, διαταραχές στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα κατά την κύηση, για υπέρταση κατά την κύηση ή προεκλαμψία, εξαιτίας του κινδύνου για μειωμένο όγκο πλάσματος και πλακουντική υποαιμάτωση, χωρίς ευεργετική επίδραση στην εξέλιξη της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, με εξαίρεση σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί καμία άλλη θεραπεία.

Θηλασμός

Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs):

Λόγω έλλειψης διαθέσιμων στοιχείων σχετικά με τη χρήση του Fygonex Plus κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Fygonex Plus δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας κατά την διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά τη γαλουχία νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Υδροχλωροθειαζίδη:

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Fyronex Plus δε συνιστάται κατά την περίοδο του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Fyronex Plus μπορεί να εμφανισθεί περιστασιακά αίσθημα ζάλης ή κόπωσης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδη οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και παροδικές. Οι περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας εξ' αιτίας ανεπιθύμητων συμβάντων με candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδη (2,3-3,3%) ήταν ανάλογες με αυτές του εικονικού φαρμάκου (2,7-4,3%).

Σε κλινικές μελέτες με candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίστηκαν σε αυτές που είχαν παλαιότερα αναφερθεί για το candesartan cilexetil και/ή για την υδροχλωροθειαζίδη.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες με το candesartan cilexetil από κλινικές μελέτες και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων κλινικών μελετών σε υπερτασικούς ασθενείς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες με candesartan cilexetil ορίστηκαν με βάση μια συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων με candesartan cilexetil τουλάχιστον 1% υψηλότερη από τη συχνότητα εμφάνισης που παρατηρήθηκε με το εικονικό φάρμακο.

Οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται στους πίνακες σε όλη την παράγραφο 4.8 είναι: 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 ($<1/10.000$) και μη γνωστές (δε μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοίμωξη αναπνευστικού
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπερκαλιαιμία, υπονατρίαμια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη/ίλιγγος, κεφαλαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα, και του μεσοθωρακίου	Πολύ σπάνιες	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Ναυτία
	Μη γνωστές	Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ σπάνιες	Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των	Πολύ σπάνιες	Νεφρική δυσλειτουργία,

ουροφόρων οδών		συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας σε επιρρεπείς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4)
----------------	--	---

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, συνήθως σε δόσεις 25 mg ή μεγαλύτερες.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Σπάνιες	Λευκοπενία, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, απλαστική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, διαταραχή στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπονατριάιμιας και της υποκαλσιαιμίας)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες	Διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Αίσθημα ελαφράς κεφαλής, ίλιγγος
	Σπάνιες	Παραίσθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Παροδικό θάμβος όρασης
	Μη γνωστές	Οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ορθοστατική υπόταση
	Σπάνιες	Νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Σπάνιες	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Όχι συχνές	Ανορεξία, απώλεια όρεξης, γαστρικός ερεθισμός, διάρροια, δυσκοιλιότητα
	Σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Σπάνιες	Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα, κνίδωση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
	Σπάνιες	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
	Μη γνωστές	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, δερματικός ερυθηματώδης λύκος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνιες	Μυϊκός σπασμός
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Γλυκοζουρία
	Σπάνιες	Νεφρική δυσλειτουργία και διάμεση νεφρίτιδα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Αδυναμία
	Σπάνιες	Πυρετός
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
	Σπάνιες	Αύξηση του αζώτου της ουρίας αίματος (BUN) και της κρεατινίνης ορού

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Με βάση τα φαρμακολογικά δεδομένα η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας με candesartan cilexetil πιθανόν να είναι συμπτωματική υπόταση και ζάλη. Σε μεμονωμένα περιστατικά υπερδοσολογίας (με δόση candesartan cilexetil έως 672 mg), η ανάνηψη του ασθενή επιτεύχθηκε χωρίς επιπλοκές.

Η κύρια εκδήλωση υπερδοσολογίας με υδροχλωροθειαζίδη είναι οξεία απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν συμπτώματα όπως ζάλη, υπόταση, δίψα, ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, καταστολή/διαταραχή της συνείδησης και μυϊκές κράμπες.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Fyropex Plus. Ωστόσο, συνιστάται η λήψη των κάτωθι μέτρων σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο, πρόκλησης εμέτου/πλύσης στομάχου, όπου ενδείκνυται. Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπότασης, πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση με τα πόδια σε υψηλότερο επίπεδο. Επί ανεπαρκούς αποτελέσματος, πρέπει να αυξηθεί ο όγκος του πλάσματος, με την έγχυση ισοτονικού διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Πρέπει να ελέγχεται και να διορθώνεται, αν απαιτείται, η ισορροπία των ηλεκτρολυτών και των οξέων στον ορό. Αν τα προαναφερόμενα μέτρα δεν είναι επαρκή, μπορεί να δοθούν συμπαθομιμητικά φάρμακα.

Το candesartan δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Δεν είναι γνωστό σε πιο βαθμό απομακρύνεται η υδροχλωροθειαζίδη με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II + διουρητικά

Κωδικός ATC: C09DA06.

Μηχανισμός δράσης

Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης με δράση επί των αγγείων, η οποία παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών διαταραχών. Παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεση της υπερτροφίας των οργάνων και της βλάβης των τελικών οργάνων. Οι κύριες φυσιολογικές δράσεις της αγγειοτασίνης II, όπως η αγγειοσύσπαση, η διέγερση της παραγωγής της αλδοστερόνης, η ρύθμιση της ομοιόστασης άλατος και ύδατος και η διέγερση της αύξησης των κυττάρων, πραγματοποιούνται με τη μεσολάβηση του τύπου 1 (AT₁) υποδοχέα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το candesartan cilexetil είναι ένα προφάρμακο που μετατρέπεται ταχέως στη δραστική ουσία, την καντεσαρτάνη, με υδρόλυση του εστέρα κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η καντεσαρτάνη αποτελεί έναν ΑΠΡΑ, εκλεκτικό ως προς τους υποδοχείς AT₁, με ισχυρή σύνδεση και βραδεία αποδέσμευση από τον υποδοχέα. Δεν έχει δράση αγωνιστή.

Η καντεσαρτάνη δεν επηρεάζει το ΜΕΑ ή άλλα ενζυμικά συστήματα, που συνήθως συσχετίζονται με χρήση αναστολέων ΜΕΑ. Επειδή δεν υπάρχει δράση επί της αποδόμησης των κινινών, ή επί του μεταβολισμού άλλων ουσιών, όπως της ουσίας P, οι ΑΠΡΑs δεν είναι πιθανό να συσχετίζονται με βήχα. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όπου συγκρίθηκε το candesartan cilexetil με τους αναστολείς ΜΕΑ, η συχνότητα εμφάνισης βήχα ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έπαιρναν το candesartan cilexetil. Η καντεσαρτάνη δε συνδέεται, ούτε αποκλείει άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή διαύλους ιόντων, που είναι γνωστό ότι παίζουν κάποιο σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος. Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων AT₁ έχει ως αποτέλεσμα δόσοξεαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της ρενίνης, της αγγειοτασίνης I και της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα και μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η επίδραση του candesartan cilexetil σε δόσεις 8-16 mg (μέση δόση 12 mg) μια φορά την ημέρα, στη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε 4.937 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 70 - 89 ετών, 21 % ηλικίας 80 ετών και άνω) με ήπια έως μέτρια υπέρταση, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για μέσο διάστημα 3,7 ετών (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Οι ασθενείς έλαβαν καντεσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο μαζί με άλλη αντιυπερτασική θεραπεία που προστέθηκε όταν ήταν αναγκαίο. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε από 166/90 σε 145/80 mmHg στην ομάδα της καντεσαρτάνης, και από 167/90 σε 149/82 mmHg στην ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου). Υπήρξαν 26,7 περιστατικά ανά 1000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα της καντεσαρτάνης έναντι 30,0 περιστατικών ανά 1000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 0,89, 95 % CI 0,75 έως 1,06, p = 0,19).

Η υδροχλωροθειαζίδη αναστέλλει την ενεργή επαναπορρόφηση του νατρίου, κυρίως στα άπω νεφρικά σωληνάκια και προάγει την απέκκριση νατρίου, χλωρίου και ύδατος. Η νεφρική απέκκριση του καλίου και του μαγνησίου αυξάνεται κατά δόσοξεαρτώμενο τρόπο, ενώ το ασβέστιο επαναπορροφάται σε μεγαλύτερο βαθμό. Η υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον όγκο του πλάσματος και το εξωκυττάριο υγρό και μειώνει την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση. Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, οι μειωμένες περιφερικές αντιστάσεις συνεισφέρουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη

μειώνει τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η καντεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν αθροιστική αντιυπερτασική δράση.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, ο συνδυασμός candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδης προκαλεί δοσοεξαρτώμενη και μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης του αίματος, χωρίς αντανakλαστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για σοβαρή ή υπερβολικού βαθμού υπόταση πρώτης δόσης ή φαινόμενο υποτροπής μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μετά από τη χορήγηση μίας μονήρους δόσης candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδης, η έναρξη αντιυπερτασικής δράσης παρατηρείται ως επί το πλείστον εντός 2 ωρών. Με τη συνεχιζόμενη θεραπεία, η μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται εντός τεσσάρων εβδομάδων και διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της μακροχρόνιας χορήγησης. Ο συνδυασμός candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδης χορηγούμενος μία φορά ημερησίως εξασφαλίζει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης για διάστημα 24 ωρών, με μικρή διαφορά μεταξύ ελάχιστου και μέγιστου αποτελέσματος μεταξύ των δόσεων. Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, ο συνδυασμός candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδης 16 mg/12,5 mg εφάπαξ ημερησίως μείωσε την αρτηριακή πίεση σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό, και ρύθμισε σημαντικά περισσότερους ασθενείς, συγκριτικά με το συνδυασμό λοσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 50 mg/12,5 mg εφάπαξ ημερησίως.

Σε διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες, η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων, ιδιαίτερα ο βήχας, ήταν μικρότερη κατά τη διάρκεια αγωγής με candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδη από ό,τι κατά τη διάρκεια αγωγής με συνδυασμούς αναστολέων του MEA και υδροχλωροθειαζίδης.

Σε δύο κλινικές μελέτες (τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων) που περιελάμβαναν 275 και 1524 τυχαιοποιημένους ασθενείς αντίστοιχα, οι συνδυασμοί candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδης 32 mg/12,5 mg και 32 mg/25 mg είχαν ως αποτέλεσμα μειώσεις στην αρτηριακή πίεση κατά 22/15 mmHg και 21/14 mmHg, αντίστοιχα, και ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικοί από τις αντίστοιχες μονοθεραπείες.

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, κλινική μελέτη παράλληλων ομάδων που περιελάμβανε 1975 τυχαιοποιημένους ασθενείς που δεν ρυθμιζόνταν βέλτιστα με 32 mg candesartan cilexetil εφάπαξ ημερησίως, η προσθήκη 12,5 mg ή 25 mg υδροχλωροθειαζίδης είχε ως αποτέλεσμα επιπλέον μειώσεις στην αρτηριακή πίεση. Ο συνδυασμός 32 mg/25 mg candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδης ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερος απ' ό,τι ο συνδυασμός 32 mg/12,5 mg, και οι συνολικές μέσες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν 16/10 mmHg και 13/9 mmHg, αντίστοιχα.

Ο συνδυασμός candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδης έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση του συνδυασμού candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς με νεφρική νόσο/νεφροπάθεια, μειωμένη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας /συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephrology in Diabetes)) εξέτασαν τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη

βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, τα αποτελέσματα αυτά είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη που σχεδιάστηκε για να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που ενδιαφέρουν (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση του candesartan cilexetil και της υδροχλωροθειαζιδης δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος.

Απορρόφηση και κατανομή

Candesartan cilexetil

Μετά την από του στόματος χορήγηση, το candesartan cilexetil μετατρέπεται στην δραστική ουσία καντεσαρτάνη. Μετά από τη λήψη πόσιμου διαλύματος candesartan cilexetil, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καντεσαρτάνης είναι περίπου 40%. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του candesartan cilexetil υπό μορφή δισκίων συγκριτικά με το πόσιμο διάλυμα είναι περίπου 34% με πολύ μικρή μεταβλητότητα. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στον ορό επιτυγχάνεται 3-4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Οι συγκεντρώσεις της καντεσαρτάνης στον ορό αυξάνουν γραμμικά με την αύξηση των δόσεων εντός του θεραπευτικού εύρους. Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη φαρμακοκινητική της καντεσαρτάνης που να σχετίζονται με το φύλο. Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων της καντεσαρτάνης στον ορό σε σχέση με το χρόνο (AUC) δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή.

Η καντεσαρτάνη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περισσότερο από 99%). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της καντεσαρτάνης είναι 0,1 l/kg.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σωλήνα με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα περίπου 70%. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής αυξάνει την απορρόφηση περίπου κατά 15%. Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και έκδηλο οίδημα.

Η σύνδεση της υδροχλωροθειαζίδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 60%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 0,8 l/kg.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Candesartan cilexetil

Η καντεσαρτάνη αποβάλλεται αμετάβλητη κυρίως με τα ούρα και τη χολή και σε μικρό μόνο ποσοστό αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού (CYP2C9). Οι διαθέσιμες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν έδειξαν επίδραση στο CYP2C9 και στο CYP3A4. Σύμφωνα με τα *in vitro* δεδομένα, δεν αναμένεται να εμφανισθεί *in vivo* αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων ο μεταβολισμός βασίζεται στα ισοένζυμα CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της καντεσαρτάνης είναι περίπου 9 ώρες. Δεν παρατηρείται συσσώρευση του φαρμάκου μετά από επαναληπτική χορήγηση. Ο χρόνος ημιζωής της καντεσαρτάνης παραμένει αμετάβλητος (περίπου 9 ώρες) κατά τη χορήγησή της σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη. Δεν εμφανίζεται επιπρόσθετη συσσώρευση της καντεσαρτάνης μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του συνδυασμού συγκριτικά με τη μονοθεραπεία.

Η συνολική κάθαρση της καντεσαρτάνης από το πλάσμα είναι περίπου 0,37 ml/min/kg, με τιμή νεφρικής κάθαρσης περίπου 0,19 ml/min/kg. Η νεφρική απομάκρυνση της καντεσαρτάνης πραγματοποιείται τόσο με πειραματική διήθηση, όσο και με ενεργητική σωληναριακή απέκκριση. Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας δόσης candesartan cilexetil ραδιοσημασμένου με ^{14}C , περίπου 26% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα ως καντεσαρτάνη και 7% υπό τη μορφή ανενεργού μεταβολίτη, ενώ περίπου 56% της δόσης ανιχνεύεται στα κόπρανα ως καντεσαρτάνη και 10% υπό τη μορφή ανενεργού μεταβολίτη.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται σχεδόν πλήρως ως αμετάβλητη δραστική ουσία μέσω πειραματικής διήθησης και της ενεργητικής σωληναριακής απέκκρισης. Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της υδροχλωροθειαζίδης είναι περίπου 8 ώρες. Περίπου το 70% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα μέσα σε 48 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής της υδροχλωροθειαζίδης παραμένει αμετάβλητος (περίπου 8 ώρες) κατά τη χορήγησή της σε συνδυασμό με candesartan cilexetil. Δεν εμφανίζεται επιπρόσθετη συσσώρευση της υδροχλωροθειαζίδης μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις του συνδυασμού συγκριτικά με τη μονοθεραπεία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Candesartan cilexetil

Στους ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών), τόσο η C_{\max} όσο και η AUC της καντεσαρτάνης είναι αυξημένες περίπου κατά 50% και 80% αντίστοιχα, συγκριτικά με άτομα νεαρής ηλικίας. Ωστόσο, η ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης και η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, για μία δεδομένη δόση candesartan cilexetil/υδροχλωροθειαζίδης είναι παρόμοιες σε νέους και ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία, η C_{\max} και η AUC της καντεσαρτάνης αυξήθηκαν κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων περίπου κατά 50% και 70%, αντίστοιχα, αλλά ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) παρέμεινε αμετάβλητος, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ανάλογες αλλαγές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν περίπου 50% και 110%, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της καντεσαρτάνης ήταν σχεδόν διπλάσιος σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση ήταν παρόμοια με των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Σε δύο μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, υπήρξε αύξηση περίπου κατά 20% της μέσης AUC του candesartan στη μία μελέτη και 80% στην άλλη μελέτη (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Υδροχλωροθειαζίδη

Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της υδροχλωροθειαζίδης είναι παρατεταμένος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ποιοτικά νέα ευρήματα τοξικότητας με το συνδυασμό, συγκριτικά με αυτά που παρατηρήθηκαν για κάθε ένα συστατικό. Σε προκλινικές μελέτες για την ασφάλεια της καντεσαρτάνης αυτή καθαυτή επιδρά σε υψηλές δόσεις στους νεφρούς και στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων στα ποντίκια, στους αρουραίους, στους σκύλους και στους πιθήκους. Η καντεσαρτάνη προκάλεσε μείωση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων του αίματος (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη). Οι επιδράσεις στους νεφρούς (όπως αναγέννηση, διάταση και βασηοφιλία στα ουροφόρα σωληνάκια, αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρίας και της κρεατινίνης στο πλάσμα), που προκλήθηκαν από την καντεσαρτάνη μπορεί να είναι επακόλουθο της υποτασικής δράσης που οδηγεί σε μεταβολές της νεφρικής αιμάτωσης. Η προσθήκη της υδροχλωροθειαζίδης ενισχύει την νεφροτοξικότητα της καντεσαρτάνης. Επιπλέον, η καντεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων. Αυτές οι αλλαγές θεωρείται ότι προκλήθηκαν από τη φαρμακολογική δράση της καντεσαρτάνης και είναι μικρής κλινικής σημασίας.

Εμβρυοτοξικότητα παρατηρήθηκε σε προχωρημένη εγκυμοσύνη με την καντεσαρτάνη. Η προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης δεν επηρεάζει σημαντικά το αποτέλεσμα σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, ποντικούς ή κουνέλια (βλ. παράγραφο 4.6).

Η καντεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη εμφανίζουν γονοτοξική δράση σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις/δόσεις. Στοιχεία από *in vitro* και *in vivo* πειράματα γονοτοξικότητας έδειξαν ότι η καντεσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη είναι απίθανο να ασκούν κάποια μεταλλαξιογόνο δράση ή να επιδρούν στη μιτωτική διεργασία στις συνθήκες της κλινικής χρήσης.

Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι κάποιο από τα συστατικά είναι καρκινογόνο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Fyronex Plus (32+12,5) mg δισκία

Μονοϋδρική λακτόζη

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E 172)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E 172)

Οξείδιο του σιδήρου μαύρο (E 172)

Άμυλο (Αραβοσίτου)

Ποβιδόνη K30

Καρραγενάνη (E 407)

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Μαγνήσιο στεατικό

Fyronex Plus (32+25) mg δισκία

Μονοϋδρική λακτόζη

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E 172)

Οξείδιο του σιδήρου μαύρο (E 172)

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Άμυλο (Αραβοσίτου)

Ποβιδόνη Κ30
Καρραγενάνη (E 407)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης:
3 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (blister) από Al/Al με αφυγραντικό: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 ή 300 δισκία.

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) η οποία φέρει πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) και αφυγραντικό: 56, 100 δισκία.

Κυψέλη (blister) από Al/Al με αφυγραντικό: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 ή 300 δισκία.

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) η οποία φέρει πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) και αφυγραντικό: 56 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fyronex Plus (32+12,5) mg: 12931/7-2-2014

Fyronex Plus (32+25) mg : 12932/7-2-2014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης Fyronex Plus (32+12,5) mg: 7-2-2014

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης Fyronex Plus (32+25) mg: 7-2-2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ