

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ASBIMA 5 mg / 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ASBIMA 5 mg / 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ASBIMA 10 mg / 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ASBIMA 5 mg / 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg αμλοδιπίνης (ως βεσυλική αμλοδιπίνη) και 80 mg βαλσαρτάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 9,25 mg σορβιτόλης (E-420).

ASBIMA 5 mg / 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 160 mg βαλσαρτάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 18,5 mg σορβιτόλης (E-420).

ASBIMA 10 mg / 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 160 mg βαλσαρτάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 18,5 mg σορβιτόλης (E-420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

ASBIMA 5 mg / 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κίτρινο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διάσταση περίπου 9 mm.

ASBIMA 5 mg / 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Ανοιχτό κίτρινο, επίμηκες επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων περίπου 14×7 mm.

ASBIMA 10 mg / 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κίτρινο, επίμηκες επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διαχωριστική γραμμή, διαστάσεων περίπου 14×7 mm. Η χαραγή δεν προορίζεται για σπάσιμο του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Το ASBIMA ενδείκνυται για ενήλικες, η αρτηριακή πίεση των οποίων δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη ή βαλσαρτάνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του ASBIMA είναι ένα δισκίο ανά ημέρα.

Το ASBIMA 5 mg / 80 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς η αρτηριακή πίεση των οποίων δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη 5 mg ή βαλσαρτάνη 80 mg.

ASBIMA 5 mg / 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς η αρτηριακή πίεση των οποίων δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη 5 mg ή βαλσαρτάνη 160 mg.

ASBIMA 10 mg / 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς η αρτηριακή πίεση των οποίων δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg ή βαλσαρτάνη 160 mg ή με ASBIMA 5 mg / 160 mg.

Συνιστάται η τιτλοποίηση της δόσης των επιμέρους συστατικών (δηλ., αμλοδιπίνη και βαλσαρτάνη) πριν τη μετάβαση στο συνδυασμό σταθερών δόσεων. Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της απευθείας μετάβασης από τη μονοθεραπεία στο συνδυασμό σταθερών δόσεων.

Για λόγους ευκολίας, οι ασθενείς που λαμβάνουν βαλσαρτάνη και αμλοδιπίνη σε ξεχωριστά δισκία/καψάκια μπορούν να μεταβούν σε λήψη ASBIMA που περιέχει τις ίδιες δόσεις των συστατικών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Στη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ASBIMA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση του ASBIMA σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης. Δεν έχουν καθοριστεί δοσολογικές συστάσεις για την αμλοδιπίνη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Κατά τη μετάβαση κατάλληλων υπερτασικών ασθενών (βλ. παράγραφο 4.1) με ηπατική δυσλειτουργία σε αμλοδιπίνη ή σε ASBIMA, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη διαθέσιμη δόση αμλοδιπίνης στη μονοθεραπεία ή της αμλοδιπίνης στο συνδυασμό, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, απαιτείται προσοχή κατά την αύξηση της δοσολογίας. Κατά τη μετάβαση κατάλληλων υπερτασικών ηλικιωμένων ασθενών (βλ. παράγραφο 4.1) σε αμλοδιπίνη ή σε

ASBIMA, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη διαθέσιμη δόση αμλοδιπίνης στη μονοθεραπεία ή της αμλοδιπίνης στο συνδυασμό, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ASBIMA σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Συνιστάται η λήψη του ASBIMA με λίγο νερό. Το ASBIMA μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση.
- Ταυτόχρονη χρήση με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Σοβαρή υπόταση.
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστεράς κοιλίας (π.χ. υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια και υψηλού βαθμού στένωση της αορτής).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Κύηση

Η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AYΑII) δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με AYΑII θεωρείται αναγκαία, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί κύηση, η θεραπεία με AYΑII θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και, εάν απαιτείται, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ασθενείς με υποογκαιμία και/ή υπονατρίαμια

Σοβαρή υπόταση παρατηρήθηκε σε 0,4% των ασθενών με μη επιλεγμένη υπέρταση που αντιμετωπίστηκαν με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Σε ασθενείς με ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (όπως οι ασθενείς με υποογκαιμία και/ή υπονατρίαμια που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών) που λαμβάνουν αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, ενδέχεται να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση. Συνιστάται διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από τη χορήγηση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης ή στενή ιατρική παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστεί υπόταση από τη λήψη της θεραπείας με αμιλοδιπίνη/βαλσαρτάνη, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να χορηγηθεί ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

Υπερκαλιαιμία

Η ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (ηπαρίνη κλπ.) πρέπει να γίνεται με προσοχή ενώ τα επίπεδα του καλίου πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Στένωση νεφρικής αρτηρίας

Ο συνδυασμός αμιλοδιπίνης/βαλσαρτάνης πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή για την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση σε μονήρη νεφρό, δεδομένου ότι σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να αυξηθούν η ουρία αίματος και η κρεατινίνη ορού.

Μεταμόσχευση νεφρού

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την ασφαλή χρήση αμιλοδιπίνης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητη μέσω της χολής. Η ημίσεια ζωή της αμιλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι παρατεταμένη και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες. Δεν έχουν καθιερωθεί δοσολογικές συστάσεις. Θα πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση αμιλοδιπίνης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων.

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης αμιλοδιπίνης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Στη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ΑΥΑΠ βαλσαρτάνη, καθώς η πρωτοπαθής νόσος επηρεάζει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Αγγειοοίδημα

Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με βαλσαρτάνη έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένων του οιδήματος του λάρυγγα και της γλωττίδας, προκαλώντας απόφραξη των αεραγωγών και/ή του οιδήματος του προσώπου, των χειλιών, του φάρυγγα και/ή της γλώσσας. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς είχαν εμφανίσει στο παρελθόν αγγειοοίδημα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων του ΜΕΑ. Η θεραπεία με αμιλοδιπίνη/βαλσαρτάνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν αγγειοοίδημα και δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου.

Καρδιακή ανεπάρκεια / μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ως αποτέλεσμα της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, μπορεί να αναμένονται μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας σε ευπαθή άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική λειτουργία των οποίων μπορεί να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και (σπάνια) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο. Παρόμοιες εκβάσεις έχουν αναφερθεί με τη βαλσαρτάνη. Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας.

Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) χορήγησης της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III και IV κατά NYHA (σταδιοποίηση της Καρδιολογικής Εταιρείας Νέας Υόρκης) μη ισχαιμικής αιτιολογίας, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές πνευμονικού οιδήματος παρά το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων και θνητότητας.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας

Όπως συμβαίνει και με όλα τα άλλα αγγειοδιασταλτικά, ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας ή σημαντική στένωση της αορτικής βαλβίδας, που δεν είναι υψηλού βαθμού.

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

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ, αναστολέων του υποδοχέα αγγειοτενσίνης (ARB) ή αλίσκινης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, ο διπλός αποκλεισμός του RAAS μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων του ΜΕΑ, ARB ή αλίσκινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή θα πρέπει να γίνεται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού ιατρού και να υπόκειται σε συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης. Οι αναστολείς του ΜΕΑ και οι ARB δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης δεν έχει μελετηθεί σε κανένα πληθυσμό ασθενών πέραν των υπερτασικών ασθενών.

Έκδοχα

ASBIMA 5 mg / 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Αυτό το φάρμακο περιέχει 9,25 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο.

ASBIMA 5 mg / 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ASBIMA 10 mg / 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Αυτό το φάρμακο περιλαμβάνει 18,5 mg σορβιτόλης σε κάθε δισκίο.

Το αθροιστικό αποτέλεσμα των συγχορηγούμενων προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) μέσω της διατροφής θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Η περιεκτικότητα της σορβιτόλης σε από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, που χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συχνές αλληλεπιδράσεις με το συνδυασμό

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Να λαμβάνονται υπόψη κατά την ταυτόχρονη χρήση

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Οι αντιυπερτασικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται συνήθως (π.χ., α-αναστολείς, διουρητικά) καθώς και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν υποτασικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, α-αναστολείς για την αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη) ενδέχεται να αυξήσουν την αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού.

Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με την αμλοδιπίνη

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ

Δεν συνιστάται η χορήγηση της αμλοδιπίνης μαζί με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ καθώς σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα οδηγώντας σε αύξηση της αντιυπερτασικής δράσης.

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

Αναστολείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της κατηγορίας των αζολών, μακρολίδες όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο υπότασης. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διακυμάνσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Ως εκ τούτου, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση των ασθενών και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης.

Επαγωγείς του CYP3A4 (αντιεπιληπτικά, [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, φωσφαινοτοΐνη, πριμιδόνη], ριφαμπικίνη, Υπερικόν το διάτρητον)

Με τη συγχρόνηση γνωστών επαγωγών του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

Τακρόλιμους

Υπάρχει κίνδυνος αύξησης των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχωρηγείται με αμλοδιπίνη. Για να αποφευχθεί η τοξικότητα του τακρόλιμους, η χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενή

που βρίσκεται υπό θεραπεία με τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους εάν χρειαστεί.

Σιμβαστατίνη

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων αμλοδιπίνης 10 mg με σιμβαστατίνη 80 mg οδήγησε σε 77% αύξηση της έκθεσης στη σιμβαστατίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση σιμβαστατίνης μόνο. Συνιστάται περιορισμός της δόσης σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη.

Δαντρολένη (έγχυση)

Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλέβιας δαντρολένης σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρευση σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται αποφυγή της συγχορήγησης αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Να λαμβάνονται υπόψη κατά την ταυτόχρονη χρήση

Άλλα

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοζίνης, της βαρφαρίνης ή της κυκλοσπορίνης.

Άλληλεπιδράσεις που συνδέονται με τη βαλσαρτάνη

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου ορού και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την συγχορήγηση λιθίου και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή ΑΥΑΠ, συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό κατά την ταυτόχρονη χρήση. Στην περίπτωση που χρησιμοποιείται και διουρητικό, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας λόγω του λιθίου μπορεί ενδεχομένως να αυξηθεί περαιτέρω με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης.

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

Εάν πρόκειται να χορηγηθεί φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα του καλίου σε συνδυασμό με βαλσαρτάνη, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα.

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2, του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (>3 g/ημέρα) και των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ.

Όταν οι ΑΥΑΠ συγχορηγούνται με ΜΣΑΦ, μπορεί να εμφανιστεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση ΑΥΑΠ και ΜΣΑΦ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και σε αύξηση του καλίου ορού. Ως εκ τούτου, συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς και η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.

Αναστολείς του μεταφορέα πρόσληψης (ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη) ή του μεταφορέα εκροής (ριτοναβίρη)

Τα αποτελέσματα μίας μελέτης *in vitro* με ανθρώπινο ηπατικό ιστό υποδεικνύουν ότι η βαλσαρτάνη αποτελεί υπόστρωμα του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα της ηπατικής εκροής MRP2. Η συγχορήγηση αναστολέων του μεταφορέα πρόσληψης (ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη) ή του μεταφορέα εκροής (ριτοναβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη βαλσαρτάνη.

Διπλός αποκλεισμός του RAAS με ARB, αναστολείς του ΜΕΑ ή αλισκιρένη

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του RAAS μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων του ΜΕΑ, ARB ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), σε σύγκριση με τη χρήση ενός μεμονωμένου παράγοντα που δρα στο RAAS (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Άλλα

Κατά τη μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη, δεν έχουν διαπιστωθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τις παρακάτω ουσίες: σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γλιβενκλαμίδη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Αμλοδιπίνη

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση κατά την κύηση συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική επιλογή και όταν η ίδια η νόσος ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο.

Βαλσαρτάνη

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

Τα επιδημιολογικά στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ, κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι αποδεικτικά. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στον κίνδυνο με τους ΑΥΑΠ, ενδέχεται να υπάρχουν παρόμοιοι κίνδυνοι για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΠ θεωρείται αναγκαία, οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί κύηση, η θεραπεία με ΑΥΑΠ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και, εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΥΑΠ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ΑΥΑΠ έλαβε χώρα από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και έπειτα, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν ΑΥΑΠ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διατεταρτημοριακό εύρος 3 – 7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή.

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού και, ως εκ τούτου, ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης δεν συνιστάται και κατά τη διάρκεια του θηλασμού θα πρέπει να προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένα προφίλ ασφάλειας, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογνών ή πρόωρων βρεφών.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για την επίδραση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης στη γονιμότητα.

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη δεν είχε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων με από στόματος δόσεις έως 200 mg/kg/ημέρα. Η δόση αυτή είναι 6 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο βάσει mg/m² (οι υπολογισμοί θεωρούν από στόματος λαμβανόμενη δόση 320 mg/ημέρα και ασθενή σωματικού βάρους 60 kg).

Αμλοδιπίνη

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναφέρθηκαν αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα δεν είναι επαρκή. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη και οδηγούν οχήματα ή χρησιμοποιούν μηχανήματα θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους ότι μπορεί μερικές φορές να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει ήπια ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη, εμφανίσουν ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, μπορεί να επηρεαστεί η ικανότητα αντίδρασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 5.175 ασθενείς, εκ των οποίων οι 2.613 έλαβαν βαλσαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες βρέθηκαν να είναι οι συχνότερα εμφανιζόμενες ή οι πιο σημαντικές ή σοβαρές: ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη, υπερευαισθησία, κεφαλαλγία, συγκοπή, ορθοστατική υπόταση, οίδημα, οίδημα με εντύπωμα, οίδημα στο πρόσωπο, περιφερικό οίδημα, κόπωση, ερυθρότητα, εξασθένιση και εξάψεις.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητά τους χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: 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).

MedDRA Κατηγορία συστήματος οργάνων	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Αμλοδιπίνη/ βαλσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Βαλσαρτάνη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές	–	–
	Γρίπη	Συχνές	–	–
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη και μειωμένος αιματοκρίτης	–	–	Μη γνωστές
	Λευκοπενία	–	Πολύ σπάνιες	–
	Ουδετεροπενία	–	–	Μη γνωστές
	Θρομβοπενία, ενίοτε με πορφύρα	–	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Όχι συχνές	–	–
	Υπερασβεστιαμία	Όχι συχνές	–	–
	Υπεργλυκαιμία	–	Πολύ σπάνιες	–
	Υπερλιπιδαιμία	Όχι συχνές	–	–
	Υπερουριχαιμία	Όχι συχνές	–	–
	Υποκαλιαμία	Συχνές	–	–
	Υπονατριάμια	Όχι συχνές	–	–
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	–	Όχι συχνές	–
	Άγχος	Σπάνιες	–	–
	Αϋπνία / διαταραχές ύπνου	–	Όχι συχνές	–
	Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης	–	Όχι συχνές	–
	Σύγχυση	–	Σπάνιες	–
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Μη φυσιολογικός συντονισμός	Όχι συχνές	–	–
	Ζάλη	Όχι συχνές	Συχνές	–
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές	–	–
	Δυσγευσία	–	Όχι συχνές	–
	Εξωπυραμидική διαταραχή	–	Μη γνωστές	–
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	–
	Υπερτονία	–	Πολύ σπάνιες	–

	Παραίσθησία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	–
	Περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια	–	Πολύ σπάνιες	–
	Υπνηλία	Όχι συχνές	Συχνές	–
	Συγκοπή	–	Όχι συχνές	–
	Τρόμος	–	Όχι συχνές	–
	Υπαισθησία	–	Όχι συχνές	–
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Σπάνιες	Όχι συχνές	–
	Έκπτωση της όρασης	Όχι συχνές	Όχι συχνές	–
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	Σπάνιες	Όχι συχνές	–
	Τλιγγος	Όχι συχνές	–	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές	Συχνές	–
	Συγκοπή	Σπάνιες	–	–
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές	–	–
	Αρρυθμίες (συμπεριλαμβάνονται βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία και κολλική μαρμαρυγή)	–	Πολύ σπάνιες	–
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	–	Πολύ σπάνιες	–
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	–	Συχνές	–
	Υπόταση	Σπάνιες	Όχι συχνές	–
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές	–	–
	Αγγειίτιδα	–	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
	Δύσπνοια	–	Όχι συχνές	–
	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος	Όχι συχνές	–	–
	Ρινίτιδα	–	Όχι συχνές	–
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου	–	Όχι συχνές	–
	Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές	–	–
	Διάρροια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	–
	Ξηροστομία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	–
	Δυσπεψία	–	Όχι συχνές	–
	Γαστρίτιδα	–	Πολύ σπάνιες	–
	Υπερπλασία των ούλων	–	Πολύ σπάνιες	–
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	–
	Παγκρεατίτιδα	–	Πολύ σπάνιες	–
	Έμετος	–	Όχι συχνές	–

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβάνεται αύξηση της χολερυθρίνης αίματος	–	Πολύ σπάνιες*	Μη γνωστές
	Ηπατίτιδα	–	Πολύ σπάνιες	–
	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος	–	Πολύ σπάνιες	–
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Αλωπεκία	–	Όχι συχνές	–
	Αγγειοίδημα	–	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
	Δερματίτιδα πομφολυγώδης	–	–	Μη γνωστές
	Ερύθημα	Όχι συχνές	–	–
	Πολύμορφο ερύθημα	–	Πολύ σπάνιες	–
	Εξάνθημα	Σπάνιες	Όχι συχνές	–
	Υπεριδρωσία	Σπάνιες	Όχι συχνές	–
	Αντίδραση φωτοευαισθησίας	–	Όχι συχνές	–
	Κνησμός	Σπάνιες	Όχι συχνές	Μη γνωστές
	Πορφύρα	–	Όχι συχνές	–
	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
	Δυσχρωματισμός δέρματος	–	Όχι συχνές	–
	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος	–	Πολύ σπάνιες	–
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα	–	Πολύ σπάνιες	–
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	–	Πολύ σπάνιες	–
	Οίδημα Quincke	–	Πολύ σπάνιες	–
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	–	Μη γνωστές	–	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	–
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	–
	Οίδημα στις αρθρώσεις	Όχι συχνές	–	–
	Μυϊκός σπασμός	Σπάνιες	Όχι συχνές	–
	Μυαλγία	–	Όχι συχνές	Μη γνωστές
	Οίδημα σφυρών	–	Συχνές	–
	Καρηβαρία	Σπάνιες	–	–
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	–	–	Μη γνωστές
	Διαταραχή ούρησης	–	Όχι συχνές	–

	Νυκτουρία	–	Όχι συχνές	–
	Πολλακιουρία	Σπάνιες	Όχι συχνές	–
	Πολυουρία	Σπάνιες	–	–
	Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία	–	–	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ανικανότητα	–	Όχι συχνές	–
	Στυτική δυσλειτουργία	Σπάνιες	–	–
	Γυναιοκομαστία	–	Όχι συχνές	–
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Συχνές	Όχι συχνές	–
	Δυσφορία, αίσθημα κακουχίας	–	Όχι συχνές	–
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα προσώπου	Συχνές	–	–
	Ερυθρότητα, εξάψεις	Συχνές	–	–
	Μη καρδιογενές θωρακικό άλγος	–	Όχι συχνές	–
	Οίδημα	Συχνές	Συχνές	–
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	–	–
	Άλγος	–	Όχι συχνές	–
	Οίδημα με εντύπωμα	Συχνές	–	–
Παρακλινικές εξετάσεις:	Αυξημένο κάλιο αίματος	–	–	Μη γνωστές
	Αυξημένο σωματικό βάρος	–	Όχι συχνές	–
	Μειωμένο σωματικό βάρος	–	Όχι συχνές	–

*συνάδει κυρίως με χολόσταση.

Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με το συνδυασμό

Περιφερικό οίδημα, μία αναγνωρισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης, παρατηρήθηκε σε γενικές γραμμές σε μικρότερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν αμλοδιπίνη μόνο. Σε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η επίπτωση περιφερικού οιδήματος ανά δόση είχε ως εξής:

% ασθενών που εμφάνισαν περιφερικό οίδημα		Βαλσαρτάνη (mg)				
		0	40	80	160	320
Αμλοδιπίνη (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	M/Δ	M/Δ	9,0	9,5

Με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης, η ομοιόμορφα σταθμισμένη σε όλες τις δόσεις μέση επίπτωση του περιφερικού οιδήματος ήταν 5,1%.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα επιμέρους συστατικά

Αμλοδιπίνη

Συχνές Υπνηλία, ζάλη, αίσθημα παλμών, κοιλιακό άλγος, ναυτία, οίδημα σφυρών.

- Όχι συχνές Αϋπνία, μεταβολή διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη, τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας), εμβοές, υπόταση, δύσπνοια, ρινίτιδα, έμετος, δυσπεψία, αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπεριδρωσία, κνησμός, εξάνθημα, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, άλγος, διαταραχή ούρησης, αυξημένη συχνότητα ούρησης, ανικανότητα, γυναικομαστία, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένο σωματικό βάρος.
- Σπάνιες Σύγχυση.
- Πολύ σπάνιες Λευκοπενία, θρομβοπενία, αλλεργικές αντιδράσεις, υπεργλυκαιμία, υπερτονία, περιφερική νευροπάθεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβάνονται βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία και κολπική μαρμαρυγή), αγγειίτιδα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία των ούλων, ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξημένα ηπατικά ένζυμα*, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία.
- Μη γνωστές Εξωπυραμидική διαταραχή.
- *συνάδει κυρίως με χολόσταση

Βαλσαρτάνη

- Μη γνωστές Μείωση της αιμοσφαιρίνης, μείωση του αιματοκρίτη, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αύξηση του καλίου ορού, αύξηση τιμών σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της χολερυθρίνης ορού, νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία, αύξηση κρεατινίνης ορού, αγγειοοίδημα, μυαλγία, αγγειίτιδα, υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της ορονοσίας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα επιμέρους συστατικά (αμλοδιπίνη ή βαλσαρτάνη) μπορεί να αποτελούν ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης, ακόμη κι εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ή κατά τη μετεγκριτική περίοδο.

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 υγείας 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

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης. Το κυριότερο σύμπτωμα της υπερδοσολογίας με βαλσαρτάνη είναι ενδεχομένως η έντονη υπόταση με ζάλη. Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και, ενδεχομένως, σε αντανεκαστική ταχυκαρδία. Έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο έκβαση.

Αντιμετώπιση

Εάν η λήψη είναι πρόσφατη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πρόκλησης εμέτου ή διενέργειας γαστρικής πλύσης. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές αμέσως μετά τη λήψη αμλοδιπίνης ή έως και δύο ώρες μετά από αυτήν έχει αποδειχτεί ότι μειώνει σημαντικά την απορρόφηση της αμλοδιπίνης. Η κλινικά σημαντική υπόταση που οφείλεται σε υπερδοσολογία με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης απαιτεί την ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και της παρακολούθησης του όγκου των υγρών στην κυκλοφορία καθώς και της παραγωγής ούρων. Ένα αγγειοσυσταλτικό μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, υπό την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χρήση του. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να αποβεί επωφελές όσον αφορά την προσπάθεια να αντιστραφούν οι επιδράσεις της αναστολής των διαύλων ασβεστίου.

Αμφότερες η βαλσαρτάνη και η αμλοδιπίνη δεν είναι πιθανό να απομακρυνθούν μέσω αιμοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, συνδυασμοί. Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II και αναστολείς των διαύλων ασβεστίου.

Κωδικός ATC: C09DB01.

Το ASBIMA συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ενώσεις με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αμλοδιπίνη ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών του ασβεστίου και η βαλσαρτάνη στην κατηγορία των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι το κάθε συστατικό μεμονωμένα.

Αμλοδιπίνη/Βαλσαρτάνη

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης και βαλσαρτάνης προκαλεί σχετιζόμενη με τη δόση αθροιστική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε όλο το εύρος των θεραπευτικών του δόσεων. Η αντιυπερτασική δράση μίας μονής δόσης του συνδυασμού παρέμεινε για 24 ώρες.

Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Περισσότεροι από 1.400 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης άπαξ ημερησίως σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στις μελέτες εντάχθηκαν ενήλικοι ασθενείς με ήπια ή μέτρια, μη επιπλεγμένη ιδιοπαθή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση ≥ 95 και < 110 mmHg). Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με υψηλούς καρδιαγγειακούς κινδύνους – καρδιακή ανεπάρκεια, διαβήτη τύπου I και ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου II και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εντός ενός έτους.

Ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε μονοθεραπεία

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη παράλληλων ομάδων έδειξε ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης (κατώτατη διαστολική αρτηριακή

πίεση σε καθιστή θέση < 90 mmHg στο τέλος της μελέτης) σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 160 mg σε 75% των ασθενών που έλαβαν αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 10 mg /160 mg και σε 62% των ασθενών που έλαβαν αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 5 mg /160 mg, σε σύγκριση με 53% των ασθενών που παρέμειναν στο σχήμα βαλσαρτάνης 160 mg. Η προσθήκη αμλοδιπίνης 10 mg και 5 mg οδήγησε σε περαιτέρω μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 6,0/4,8 mmHg και 3,9/2,9 mmHg αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρέμειναν στη μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη 160 mg.

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη παράλληλων ομάδων έδειξε ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης (κατώτατη διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση < 90 mmHg στο τέλος της μελέτης) σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg σε 78% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 10 mg /160 mg σε σύγκριση με 67% των ασθενών που παρέμειναν στο σχήμα βαλσαρτάνης 10 mg. Η προσθήκη βαλσαρτάνης 160 mg οδήγησε σε περαιτέρω μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 2,9/2,1 mmHg σε σύγκριση με τους ασθενείς που εξακολούθησαν να λαμβάνουν μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη 10 mg.

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης μελετήθηκε επίσης σε μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη στην οποία συμμετείχαν 130 υπερτασικοί ασθενείς με μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση ≥ 110 mmHg και < 120 mmHg. Στη συγκεκριμένη μελέτη (αρτηριακή πίεση 171/113 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης), ένα σχήμα αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης 5 mg /160 mg που τιτλοποιήθηκε σε 10 mg/160 mg οδήγησε σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση κατά 36/29 mmHg σε σύγκριση με τη μείωση κατά 32/28 mmHg που επετεύχθη με ένα σχήμα λισινοπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης 10 mg /12,5 mg που τιτλοποιήθηκε σε 20 mg /12,5 mg.

Σε δύο μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης, η επίδραση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης διατηρήθηκε για πάνω από ένα έτος. Η απότομη διακοπή της λήψης του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης δεν έχει συσχετιστεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η ηλικία, το φύλο, η φυλή ή ο δείκτης μάζας σώματος (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) δεν επηρέασαν την ανταπόκριση στο συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης.

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης δεν έχει μελετηθεί σε κανένα πληθυσμό ασθενών πέραν αυτών που έχουν υπέρταση. Η βαλσαρτάνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια. Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσπαστική στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη, που είναι ένα από τα συστατικά του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στην άμεση επίδραση χάλασης στον αγγειακό λείο μυ, που οδηγεί σε μείωση της περιφερικής αγγειακής αντίστασης και της αρτηριακής πίεσης. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται σε σημεία σύνδεσης των διυδροπυριδινών και των μη διυδροπυριδινών. Οι συσταλτικές διαδικασίες του καρδιακού μυός και του αγγειακού λείου μυός εξαρτώνται από την είσοδο των εξωκυττάρων ιόντων ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα διαμέσου συγκεκριμένων διαύλων ιόντων.

Μετά από χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση. Αυτές οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης δεν συνοδεύονται από σημαντική μεταβολή του καρδιακού ρυθμού ή των επιπέδων των κατεχολαμινών στο πλάσμα με χρόνια χορήγηση.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα συσχετίζονται με επιδράσεις τόσο σε νέους όσο και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης, αύξηση του ρυθμού

σπειραματικής διήθησης και αποτελεσματική νεφρική ροή πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, οι αιμοδυναμικές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας σε κατάσταση ηρεμίας και κατά τη διάρκεια άσκησης (ή βηματισμού) σε ασθενείς με φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία που έχουν αντιμετωπιστεί με αμλοδιπίνη έδειξαν γενικά μικρή αύξηση του καρδιακού δείκτη χωρίς σημαντική επίδραση στο λόγο dP/dt ή στην τελοδιαστολική πίεση ή τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας. Σε μελέτες αιμοδυναμικής, η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετιστεί με αρνητική ινοτροπο δράση, όταν χορηγείται στο εύρος των θεραπευτικών δόσεων σε υγιή ζώα και ανθρώπους, ακόμα και όταν συγχωρηγείται με β-αναστολείς στον άνθρωπο.

Η αμλοδιπίνη δεν επηρεάζει τη λειτουργία του φλεβόκομβου ή την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα σε υγιή ζώα ή τον άνθρωπο. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες η αμλοδιπίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με β-αναστολείς σε ασθενείς είτε με υπέρταση είτε με στηθάγχη, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στις παραμέτρους του ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Χρήση σε ασθενείς με υπέρταση

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνητότητας που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Υπολιπιδαιμικής Θεραπείας για την Πρόληψη της Καρδιακής Προσβολής (ALLHAT) πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση νεότερων θεραπειών: αμλοδιπίνη 2,5 - 10 mg/ημέρα (αναστολέας των διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10 - 40 mg/ημέρα (αναστολέας του ΜΕΑ), ως πρώτης γραμμής θεραπείες, έναντι του θειαζιδικού διουρητικού χλωροθαλιδόνη 12,5 - 25 mg/ημέρα σε ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για 4,9 έτη. Οι ασθενείς εμφάνιζαν τουλάχιστον ένα πρόσθετο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως: προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (> 6 μήνες πριν από την ένταξη) ή στοιχεία άλλης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη < 35 mg/dl ή $< 0,906$ mmol/l (11,6%), υπερτροφία αριστερής κοιλίας διαγνωσμένη με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχοκαρδιογράφημα (20,9%), εν ενεργεία καπνιστής (21,9%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο μεταξύ της θεραπείας με βάση την αμλοδιπίνη και της θεραπείας με βάση τη χλωροθαλιδόνη: αναλογία κινδύνου (RR) 0,98 95% CI (0,90 - 1,07) $p = 0,65$. Μεταξύ των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (συστατικό ενός σύνθετου συνδυασμένου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης συγκριτικά με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25 - 1,52] $p < 0,001$). Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας μεταξύ της θεραπείας με βάση την αμλοδιπίνη και της θεραπείας με βάση τη χλωροθαλιδόνη RR 0,96 95% CI [0,89 - 1,02] $p = 0,20$.

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη είναι ένας από στόματος χορηγούμενος δραστικός, ισχυρός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Δρα εκλεκτικά στον υπότυπο AT_1 του υποδοχέα, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα μετά από αποκλεισμό του υποδοχέα AT_1 με βαλσαρτάνη μπορεί να διεγείρουν το μη αποκλεισμένο υπότυπο AT_2 του υποδοχέα, ο οποίος φαίνεται ότι αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT_1 . Η βαλσαρτάνη δεν επιδεικνύει μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT_1 και έχει πολύ μεγαλύτερη (περίπου 20.000 φορές) συγγένεια για τον υποδοχέα AT_1 απ' ό,τι για τον υποδοχέα AT_2 .

Η βαλσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ, που είναι γνωστό και ως κινάση II, το οποίο μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II και αποδομεί τη βραδυκινίνη. Καθώς δεν παρατηρείται καμία

επίδραση στο MEA και καμία ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας P, οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II είναι απίθανο να σχετίζονται με βήχα. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα του MEA, η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά ($p < 0,05$) χαμηλότερη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αναστολέα του MEA (2,6% έναντι 7,9%, αντίστοιχα). Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του MEA, το 19,5% των συμμετεχόντων στη μελέτη που έλαβαν βαλσαρτάνη και το 19% των ατόμων που έλαβαν θειαζιδικό διουρητικό εμφάνισαν βήχα, σε σύγκριση με το 68,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με αναστολέα του MEA ($p < 0,05$). Η βαλσαρτάνη δεν συνδέεται ή δεν αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή διαύλους ιόντων που είναι γνωστό ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καρδιαγγειακή ρύθμιση.

Η χορήγηση βαλσαρτάνης σε ασθενείς με υπέρταση οδηγεί σε πτώση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεάζεται ο καρδιακός ρυθμός.

Στην πλειοψηφία των ασθενών, μετά τη χορήγηση μονής από στόματος δόσης, η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται εντός 2 ωρών και η μέγιστη πτώση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται εντός 4 - 6 ωρών. Η αντιυπερτασική δράση παραμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μετά τη χορήγηση. Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης με οποιαδήποτε δόση σε γενικές γραμμές επιτυγχάνεται εντός 2 - 4 εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Η απότομη διακοπή της βαλσαρτάνης δεν έχει συσχετιστεί με απότομη αντανακλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά τη διακοπή ή με άλλα κλινικά ανεπιθύμητα συμβάντα.

Άλλο: διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] και VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) εξετάστηκε η χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα του MEA με έναν ARB.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη η οποία διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή αγγειακής εγκεφαλικής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενου από στοιχεία βλάβης οργάνου-στόχου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Οι μελέτες αυτές δεν έχουν δείξει σημαντικά ευεργετική επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και στη θνητότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους, τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν επίσης και για άλλους αναστολείς του MEA και των ARB.

Οι αναστολείς του MEA και οι ARB δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη που σχεδιάστηκε για τον έλεγχο του οφέλους από την προσθήκη της αλισκιρένης σε καθιερωμένη θεραπεία με αναστολέα του MEA ή ARB σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τις δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωμα λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων εκβάσεων. Τόσο οι θάνατοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας όσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν αριθμητικά πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ ανεπιθύμητα συμβάντα και σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ειδικού ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γραμμικότητα

Η αμλοδιπίνη και η βαλσαρτάνη παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική.

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη

Μετά την από στόματος χορήγηση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης και της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 3 και 6 - 8 ώρες αντίστοιχα. Ο ρυθμός και ο βαθμός απορρόφησης του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης είναι ισοδύναμοι με τη βιοδιαθεσιμότητα της βαλσαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως ξεχωριστά δισκία.

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων αμλοδιπίνης μόνο, οι ανώτατες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 6 - 12 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 - 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* με αμλοδιπίνη έδειξαν ότι 97,5% περίπου του κυκλοφορούντος φαρμάκου συνδέεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό (περίπου 90%) στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Αποβολή

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελική ημίσεια ζωή αποβολής περίπου 30 - 50 ώρες. Τα επίπεδα πλάσματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7 - 8 ημέρες. Το 10% της αρχικής αμλοδιπίνης και το 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

Βαλσαρτάνη

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση βαλσαρτάνης μόνο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2 - 4 ώρες. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 23%. Η τροφή μειώνει την έκθεση (όπως μετράται μέσω της AUC) στη βαλσαρτάνη κατά 40% περίπου και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) κατά 50% περίπου, αν και από τις 8 ώρες περίπου μετά τη δόση οι συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες για την ομάδα των ασθενών που έλαβαν τροφή και την ομάδα αυτών που δεν έλαβαν. Ωστόσο, αυτή η μείωση της AUC δεν συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση της θεραπευτικής δράσης, και επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της βαλσαρτάνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 17 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η βαλσαρτάνη δεν κατανέμεται εκτενώς στους

ιστούς. Η βαλσαρτάνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες ορού (94 – 97%), κυρίως στη λευκωματίνη ορού.

Βιομετασχηματισμός

Η βαλσαρτάνη δεν μετατρέπεται σε μεγάλο βαθμό, καθώς μόνο 20% περίπου της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Στο πλάσμα έχει αναγνωριστεί ένας υδροξυ-μεταβολίτης σε χαμηλές συγκεντρώσεις (λιγότερο από 10% της AUC της βαλσαρτάνης). Αυτός ο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά ανενεργός.

Αποβολή

Η βαλσαρτάνη επιδεικνύει πολυεκτητική κινητική εξασθένισης ($t_{1/2\alpha} < 1$ ώρα και $t_{1/2\beta}$ περίπου 9 ώρες). Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κυρίως από τα κόπρανα (περίπου 83% της δόσης) και τα ούρα (περίπου 13% της δόσης), κυρίως ως αμετάβλητο φάρμακο. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 2 l/h και η νεφρική της κάθαρση είναι 0,62 l/h (περίπου 30% της ολικής κάθαρσης). Η ημίσεια ζωή της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Δεν διατίθενται δεδομένα φαρμακοκινητικής για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Ο χρόνος έως τις μέγιστες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος σε νέους και ηλικιωμένους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, προκαλώντας αυξήσεις της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) και της ημίσειας ζωής αποβολής. Η μέση συστηματική AUC της βαλσαρτάνης είναι μεγαλύτερη κατά 70% στους ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με τους νέους, επομένως απαιτείται προσοχή κατά την αύξηση της δοσολογίας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία. Όπως αναμένεται για μια ένωση που η νεφρική της κάθαρση αντιστοιχεί μόλις σε 30% της ολικής κάθαρσης στο πλάσμα, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστηματικής έκθεσης στη βαλσαρτάνη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Διατίθενται πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με συνεπακόλουθη αύξηση της AUC κατά 40 – 60% περίπου. Κατά μέσο όρο, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια χρόνια ηπατοπάθεια, η έκθεση (όπως μετράται με τιμές AUC) στη βαλσαρτάνη είναι δύο φορές μεγαλύτερη από αυτή των υγιών εθελοντών (ίδιας ηλικίας, ίδιου φύλου και σωματικού βάρους). Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.2)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες με ζώα και πιθανώς έχουν κλινική συνάφεια ήταν οι εξής:

Ιστοπαθολογικά σημεία φλεγμονής του αδενικού ιστού του στομάχου παρατηρήθηκαν σε αρσενικούς αρουραίους σε έκθεση περίπου 1,9 (βαλσαρτάνη) και 2,6 (αμλοδιπίνη) φορές υψηλότερη από ότι με τις κλινικές δόσεις των 160 mg βαλσαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης. Σε υψηλότερες εκθέσεις, παρατηρήθηκε εξέλκωση και διάβρωση του βλεννογόνου του στομάχου σε αμφοτέρους τους θηλυκούς και αρσενικούς αρουραίους. Παρόμοιες μεταβολές παρατηρήθηκαν και στην ομάδα που έλαβε βαλσαρτάνη μόνο (έκθεση 8,5 – 11,0 φορές υψηλότερη από ότι με την κλινική δόση των 160 mg βαλσαρτάνης).

Αυξημένης επίπτωσης και βαρύτητας νεφρική σωληναριακή βασεοφιλία/υαλίνωση, διαστολή και κύλινδροι, καθώς και διάμεση λεμφοκυτταρική φλεγμονή και υπερτροφία του μέσου χιτώνα των αρτηριδίων παρατηρήθηκαν σε έκθεση 8 – 13 (βαλσαρτάνη) και 7 – 8 (αμλοδιπίνη) φορές υψηλότερη από ότι με τις κλινικές δόσεις των 160 mg βαλσαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης. Παρόμοιες μεταβολές παρατηρήθηκαν και στην ομάδα που έλαβε βαλσαρτάνη μόνο (έκθεση 8,5 – 11,0 φορές υψηλότερη από ότι με την κλινική δόση των 160 mg βαλσαρτάνης).

Σε μια μελέτη ανάπτυξης του εμβρύου-κνήματος σε αρουραίους, παρατηρήθηκε υψηλή επίπτωση διατεταμένων ουρητήρων, δυσμορφίας στερνιδίων και μη οστεοποιημένων φαλάγγων εμπρόσθιων άκρων, σε εκθέσεις περίπου 12 (βαλσαρτάνη) και 10 (αμλοδιπίνη) φορές υψηλότερες από ότι με τις κλινικές δόσεις των 160 mg βαλσαρτάνης και των 10 mg αμλοδιπίνης. Διατεταμένοι ουρητήρες παρατηρήθηκαν επίσης στην ομάδα που έλαβε βαλσαρτάνη μόνο (έκθεση 12 φορές υψηλότερη από ότι με την κλινική δόση των 160 mg βαλσαρτάνης). Στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκαν μόνο μέτρια σημεία μητρικής τοξικότητας (μέτρια μείωση του σωματικού βάρους). Το επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη παρατηρήθηκε σε τριπλάσια (βαλσαρτάνη) και τετραπλάσια (αμλοδιπίνη) κλινική έκθεση (βάσει της AUC).

Αναφορικά με τις επιμέρους ενώσεις δεν υπήρξαν ενδείξεις μεταλλαξιογένεσης, κλαστογόνου δράσης ή καρκινογένεσης.

Αμλοδιπίνη

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντίκια έδειξαν καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση των νεογνών σε δόσεις περίπου 50 φορές υψηλότερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τον άνθρωπο βάσει mg/kg.

Διαταραχή γονιμότητας

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε αμλοδιπίνη (αρσενικά για 64 ημέρες και θηλυκά 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* υψηλότερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 10 mg στον άνθρωπο βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με τη δόση στον άνθρωπο βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματιδίων και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Η χορήγηση αμλοδιπίνης στην τροφή σε αρουραίους και ποντίκια για χρονικό διάστημα δύο ετών, σε συγκεντρώσεις οι οποίες υπολογίστηκαν προκειμένου να παρέχουν ημερήσια δοσολογικά επίπεδα των 0,5, 1,25, και 2,5 mg/kg/ημέρα δεν κατέδειξε στοιχεία καρκινογένεσης. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια με, και για τους αρουραίους δύο φορές* υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 10 mg βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν αποκάλυψαν σχετιζόμενες με το φάρμακο επιδράσεις στα επίπεδα των γονιδίων ή των χρωμοσωμάτων.

*Με βάση σωματικό βάρος ασθενούς 50 kg.

Βαλσαρτάνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

Στους αρουραίους, δόσεις τοξικές για τη μητέρα (600 mg/kg/ημέρα) κατά τη διάρκεια των τελευταίων ημερών της κύησης και κατά τη γαλουχία οδήγησαν σε χαμηλότερη επιβίωση, χαμηλότερη αύξηση του σωματικού βάρους και καθυστέρηση της ανάπτυξης (αποκόλληση του πτερυγίου και άνοιγμα του έξω ακουστικού πόρου) στους απογόνους (βλ. παράγραφο 4.6). Αυτές οι δόσεις σε αρουραίους (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές υψηλότερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο βάσει mg/m² (οι υπολογισμοί θεωρούν από στόματος λαμβανόμενη δόση 320 mg/ημέρα και ασθενή σωματικού βάρους 60 kg).

Σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις βαλσαρτάνης (200-600 mg/kg σωματικού βάρους) προκάλεσαν μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης) και ενδείξεις μεταβολών της αιμοδυναμικής των νεφρών (ελαφρά αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος, υπερπλασία των νεφρικών σωληναρίων και βασηοφιλία στα αρσενικά) σε αρουραίους. Αυτές οι δόσεις σε αρουραίους (200 και 600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 6 και 18 φορές υψηλότερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο βάσει mg/m² (οι υπολογισμοί θεωρούν από στόματος λαμβανόμενη δόση 320 mg/ημέρα και ασθενή σωματικού βάρους 60 kg).

Σε marmosets στα οποία χορηγήθηκαν συγκρίσιμες δόσεις, οι μεταβολές ήταν παρόμοιες αν και πιο σοβαρές, κυρίως στους νεφρούς όπου οι μεταβολές εξελίχθηκαν σε νεφροπάθεια συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου αζώτου ουρίας αίματος και της αυξημένης κρεατινίνης αίματος.

Σε αμφοτέρω τα είδη παρατηρήθηκε επίσης υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων. Όλες οι μεταβολές θεωρήθηκε ότι προκλήθηκαν από τη φαρμακολογική δράση της βαλσαρτάνης που προκαλεί παρατεταμένη υπόταση, κυρίως στα marmosets. Η υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει καμία σχετική σημασία στις θεραπευτικές δόσεις της βαλσαρτάνης στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου),

Σορβιτόλη (E-420),

Ανθρακικό μαγνήσιο,

Άμυλο προζελατινοποιημένο,

Μερικώς προζελατινοποιημένο άμυλο,

Ποβιδόνη 25,

Στεατυλοφουμαρικό νάτριο,

Λαουρυλοθειικό νάτριο,

Κροσποβιδόνη τύπου A,

Άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου,

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη 2910/5,
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000,
Διοξείδιο του τιτανίου (E171),
Τάλκης,
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/Aclar/PVC – Κυψέλες αλουμινίου
7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130
Dolní Měcholupy, 102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία
Τηλ: +30 211 198 7510,
e-mail: PV-Greece@zentiva.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ASBIMA 5 mg / 80 mg: 28532/20-12-2018

ASBIMA 5 mg / 160 mg: 86120/20-12-2018

ASBIMA 10 mg / 160 mg: 111800/20-12-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Νοεμβρίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ