

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Combipress 150 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Combipress 300 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Combipress 150 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Combipress 300 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

*Combipress 150 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως amlodipine besilate).

*Combipress 300 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης και 5 mg αμλοδιπίνης (ως amlodipine besilate).

*Combipress 150 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως amlodipine besilate).

*Combipress 300 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης (ως amlodipine besilate).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

*Combipress 150 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg λακτόζης (ως lactose monohydrate) (βλ. παράγραφο 4.4).

*Combipress 300 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λακτόζης (ως lactose monohydrate) (βλ. παράγραφο 4.4).

*Combipress 150 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg λακτόζης (ως lactose monohydrate) (βλ. παράγραφο 4.4).

*Combipress 300 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λακτόζης (ως lactose monohydrate) (βλ. παράγραφο 4.4).

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Combipress 150 mg/5 mg δισκία: Μπλε, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε σχήμα κάψουλας, με χαραγμένο το διακριτικό “EL 9” στη μία πλευρά, διαστάσεων 16,1 x 6,1 mm περίπου.

Combipress 300 mg/5 mg δισκία: Σκούρα ροζ, επιμήκη, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένο το διακριτικό “EL 8” στη μία πλευρά, διαστάσεων 19,1 x 7,6 mm περίπου.

Combipress 150 mg/10 mg δισκία: Ανοιχτού ροζ χρώματος, επιμήκη, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 15,6 x 8,1 mm περίπου.

Combipress 300 mg/10 mg δισκία: Μπλε, επιμήκη, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 19,1 x 7,6 mm περίπου.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία υποκατάστασης για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση ρυθμίζεται επαρκώς με συνδυασμό ιρβεσαρτάνης και αμλοδιπίνης, χορηγούμενες ως δύο των επιμέρους μονο-συστατικών.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Combipress άπαξ ημερησίως.

Πριν από τη μετάβαση στη θεραπεία με Combipress, η αρτηριακή πίεση των ασθενών θα πρέπει να ρυθμίζεται με σταθερές δόσεις των επιμέρους μονο-συστατικών, χορηγούμενες παράλληλα. Η δόση του Combipress θα πρέπει να βασίζεται στις δόσεις των επιμέρους συστατικών του συνδυασμού κατά το διάστημα της μετάβασης.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση Combipress είναι 10 mg/300 mg.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας της ιρβεσαρτάνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Μεταβολές των συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δε συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, συνεπώς συνιστώνται τα συνήθη δοσολογικά σχήματα. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται μέσω αιμοδύλισης.

##### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Αναφορικά με την ιρβεσαρτάνη, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η συνιστώμενη δοσολογία δεν έχει ακόμη καθοριστεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Το Combipress, όταν χρησιμοποιείται σε παρόμοιες δόσεις σε ηλικιωμένους ή νεότερους ασθενείς, είναι εξίσου καλά ανεκτό. Για τους ηλικιωμένους συνιστώνται τα συνήθη δοσολογικά σχήματα, εντούτοις, η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Combipress σε εφήβους και παιδιά μικρότερα των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Συνιστάται το Combipress να λαμβάνεται με λίγο νερό.  
Το Combipress μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην ιβεσαρτάνη, στην αμλοδιπίνη, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Υπόταση σοβαρής μορφής.
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Απόφραξη του χώρου εκροής της αριστεράς κοιλίας (π.χ. αορτική στένωση υψηλού βαθμού).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Η ταυτόχρονη χρήση συνδυασμού ιβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης με προϊόντα που περιέχουν αλσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Κύηση

Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΙΡAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν τεκμηριωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΙΡAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν απαιτείται, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### Μειωμένος ενδαγγειακός όγκος

Συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και υπονατριαιμία λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση συνδυασμού ιβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης.

#### Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για σοβαρή υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε μονήρη λειτουργικό νεφρό, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με την ιβεσαρτάνη, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Συνεπώς, το Combipress θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια

Οι επιδράσεις της ιβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Πιο συγκεκριμένα, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (ΡΑΑ)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλσκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλσκιρένης 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 αρτηριακής πίεσης. Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Υπερκαλιαιμία

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με ιρβεσαρτάνη, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.5) κατά τη διάρκεια θεραπείας με συνδυασμό ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης.

#### Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου και ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Στένωση αοτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση αοτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, ή υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

#### Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-. Ως εκ τούτου η χρήση συνδυασμού ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης δεν συνιστάται.

#### Γενικά

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο. Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιρβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Υπερτασική κρίση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε περιπτώσεις υπερτασικής κρίσης δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή, λόγω της αμλοδιπίνης. Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε ασθενείς που έπασχαν από σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη ήταν αυξημένη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Ο χρόνος ημιζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει καθοριστεί. Η χορήγηση της αμλοδιπίνης πρέπει επομένως να ξεκινά από το χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού εύρους και πρέπει να δίνεται προσοχή τόσο κατά την αρχική θεραπεία όσο και όταν αυξάνεται η δόση. Μπορεί να χρειαστεί βραδεία τιτλοποίηση και προσεκτική παρακολούθηση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς αυτούς στις συνήθεις δόσεις. Μεταβολές των συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται μέσω εξωνεφρικής κάθαρσης.

Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση ιβεσαρτάνης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αύξηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χορήγηση συνδυασμού ιβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης σε παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί. Η χρήση του Combipress σε ασθενείς κάτω των 18 ετών δεν συνιστάται.

### **Το Combipress περιέχει λακτόζη**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το Combipress περιέχει νάτριο**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι “ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου”.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με το συνδυασμό

Δεν έχουν γίνει μελέτες με σκοπό τη διερεύνηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ του συνδυασμού ιβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Να ληφθούν υπόψη κατά τη συγχρόνηση

##### *Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες*

Συχνά χρησιμοποιούμενοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (π.χ. α-αποκλειστές, διουρητικά) και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία δύναται να προκαλέσουν υπόταση (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, α-αποκλειστές για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη) πιθανόν να αυξήσουν την υποτασική δράση του συνδυασμού.

#### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την ιβεσαρτάνη

##### *Διουρητικά και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:*

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποτασική δράση της ιβεσαρτάνης, ωστόσο η ιβεσαρτάνη έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικά διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να

οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφάνισης υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με ιβεσαρτάνη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη ή αναστολείς ΜΕΑ:*

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### *Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά:*

Με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Λίθιο:*

Αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

#### *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):*

Όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να παρουσιαστεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης.

Όπως και με τους αναστολείς ΜΕΑ, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

#### *Υποστρώματα και επαγωγείς του CYP2C9:*

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονιδίωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγγορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί.

Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγηση με ιβεσαρτάνη.

#### Αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αμλοδιπίνη

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

#### *Αναστολείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης

στην αμλοδιπίνη με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο υπότασης. Η κλινική έκφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

#### *Επαγωγείς του CYP3A4*

Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγέων 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, ιδιαίτερος με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό από γκρέιπφρουτ δε συνιστάται, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα αυξημένες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

#### *Δαντρολένιο (έγχυση)*

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

#### *Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

##### *Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες*

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων με αντιυπερτασικές ιδιότητες.

##### *Τακρόλιμους*

Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχορηγείται αμλοδιπίνη, ωστόσο ο μηχανισμός φαρμακοκινητικής αυτής της αλληλεπίδρασης δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Για την αποφυγή τοξικότητας από το τακρόλιμους, κατά τη χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τακρόλιμους πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του τακρόλιμους στο αίμα και να προσαρμόζεται η δόση του, όταν απαιτείται.

##### *Μηχανιστικός στόχος των αναστολέων ραπαμυκίνης (mTOR)*

Οι αναστολείς mTOR όπως το σιρόλιμους, το τεμσιρόλιμους και το εβερόλιμους είναι υποστρώματα του CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A. Κατά την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.

##### *Κυκλοσπορίνη*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με την κυκλοσπορίνη και την αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς, εξαιρουμένων των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, στους οποίους παρατηρήθηκαν διάφορα επίπεδα αύξησης (κατά μέσο όρο 0% - 40%) της ελάχιστης συγκέντρωσης κυκλοσπορίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων κυκλοσπορίνης των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού που λαμβάνουν αμλοδιπίνη, και η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να μειώνεται όπως απαιτείται.

##### *Σιμβαστατίνη*

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση 77% της έκθεσης σε σιμβαστατίνη συγκοιτικά με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Η δόση της σιμβαστατίνης πρέπει να περιορίζεται σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη.

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

###### *Συνδυασμός ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης*

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης σε εγκύους. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα για τα μονο-συστατικά, η χρήση του Combipress δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

###### *Ιρβεσαρτάνη*

Η χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (Angiotensin II Receptor Antagonists, AIIRAs) δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIRAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο αναφορικά με τη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AIIRAs), τέτοιου είδους κίνδυνοι είναι πιθανό να υφίστανται όσον αφορά σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με τεκμηριωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός αν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRAs πρέπει να σταματά αμέσως και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

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

###### *Αμλοδιπίνη*

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

##### Θηλασμός

###### *Συνδυασμός ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης*

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης κατά το θηλασμό. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα για τα μονο-συστατικά, η χρήση του Combipress δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

###### *Ιρβεσαρτάνη*



Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Combipress κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Combipress δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους. Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3).

#### *Αμλοδιπίνη*

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου 3 – 7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με αμλοδιπίνη για τη μητέρα, στην περίπτωση που θα πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη συνέχιση/διακοπή του θηλασμού και τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με αμλοδιπίνη.

#### Γονιμότητα

##### *Συνδυασμός ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης*

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες αναφορικά με την επίδραση του συνδυασμού ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης στη γονιμότητα.

##### *Ιρβεσαρτάνη*

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημεία της γονεϊκής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

##### *Αμλοδιπίνη*

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

#### **4.7    Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Combipress μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιρβεσαρτάνη δεν είναι πιθανό να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κατά τη διάρκεια οδήγησης οχημάτων ή χειρισμού μηχανών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να έχει επηρεαστεί. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

#### **4.8    Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν αναφορικά με τα μονο-συστατικά και με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/ιρβεσαρτάνης σε κλινικές μελέτες, εργαστηριακά ευρήματα και δεδομένα που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος παρατίθενται παρακάτω, ταξινομημένες βάσει κατηγορίας οργανικού συστήματος κατά MedDRA και βάσει συχνότητας [Πολύ συχνές:  $\geq 1/10$ ; συχνές:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; όχι συχνές:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; σπάνιες:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; πολύ σπάνιες:  $< 1/10000$ , μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)]:

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ιρβεσαρτάνη	Αμλοδιπίνη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία	--	Πολύ σπάνιες
	Θρομβοπενία	Μη γνωστές	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις	--	Πολύ σπάνιες
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτικό σοκ	Μη γνωστές	--
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία	--	Πολύ σπάνιες
	Υπερκαλιαιμία	Μη γνωστές	--
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	--	Όχι συχνές
	Μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)	--	Όχι συχνές
	Αϋπνία	--	Όχι συχνές
	Σύγχυση	--	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία	--	Συχνές
	Ζάλη	Συχνές	Συχνές
	Κεφαλαλγία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)	Μη γνωστές	Συχνές
	Τρόμος	--	Όχι συχνές
	Δυσγευσία	--	Όχι συχνές
	Συγκοπτικό επεισόδιο	--	Όχι συχνές
	Υπαισθησία	--	Όχι συχνές
	Παραίσθησία	--	Όχι συχνές
	Υπέρταση	--	Πολύ σπάνιες
	Περιφερική νευροπάθεια	--	Πολύ σπάνιες
	Ορθοστατική ζάλη	Συχνές **	--
	Τλιγγος	Μη γνωστές	--

<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)	--	Συχνές
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	Εμβοές	Μη γνωστές	Όχι συχνές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Αίσθημα παλμών	--	Συχνές
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής)	--	Όχι συχνές
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές	--
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	--	Πολύ σπάνιες
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Έξαψη	Όχι συχνές	Συχνές
	Υπόταση	--	Όχι συχνές
	Ορθοστατική υπόταση	Συχνές**	--
	Αγγειίτιδα	--	Πολύ σπάνιες
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	Δύσπνοια	--	Συχνές
	Βήχας	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Ρινίτιδα	--	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Κοιλιακό άλγος	--	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές	Συχνές
	Εμετός	Συχνές	Όχι συχνές
	Δυσπεψία	Όχι συχνές	Συχνές
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας)	--	Συχνές
	Διάρροια	Όχι συχνές	--
	Αίσθημα καύσου	Όχι συχνές	--
	Ξηροστομία	--	Όχι συχνές
	Παγκρεατίτιδα	--	Πολύ σπάνιες
	Γαστρίτιδα	--	Πολύ σπάνιες
	Υπερπλασία ούλων	--	Πολύ σπάνιες
	Δυσγευσία	Μη γνωστές	--

<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	Ίκτερος	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
	Ηπατίτιδα	Μη γνωστές	Πολύ σπάνιες
	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	--	Πολύ σπάνιες*
	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	Μη γνωστές	--
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Αλωπεκία	--	Όχι συχνές
	Πορφύρα	--	Όχι συχνές
	Δυσχρωματισμός δέρματος	--	Όχι συχνές
	Αυξημένη εφίδρωση	--	Όχι συχνές
	Κνησμός	--	Όχι συχνές
	Rash	--	Όχι συχνές
	Εξάνθημα	--	Όχι συχνές
	Κνίδωση	--	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα	--	Πολύ σπάνιες
	Πολύμορφο ερύθημα	--	Πολύ σπάνιες
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα	--	Πολύ σπάνιες
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	--	Πολύ σπάνιες
	Οίδημα Quincke	--	Πολύ σπάνιες
	Φωτοευαισθησία	--	Πολύ σπάνιες
	Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα	Μη γνωστές	--
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	--	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Μυοσκελετικός πόνος	Συχνές**	--
	Οίδημα αστραγάλων	--	Συχνές
	Μυϊκές κράμπες	Μη γνωστές	Συχνές
	Αρθραλγία	Μη γνωστές	Όχι συχνές
	Μυαλγία	Μη γνωστές ***	Όχι συχνές
	Οσφυαλγία	--	Όχι συχνές

<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	Διαταραχή ούρησης	--	Όχι συχνές
	Νυκτουρία	--	Όχι συχνές
	Αυξημένη συχνότητα ούρησης	--	Όχι συχνές
	Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές	--
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	Ανικανότητα	--	Όχι συχνές
	Γυναικομαστία	--	Όχι συχνές
	Σεξουαλική δυσλειτουργία	Όχι συχνές	--
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Οίδημα	--	Πολύ συχνές
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές
	Εξασθένιση	--	Συχνές
	Θωρακικό άλγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Άλγος	--	Όχι συχνές
	Κακουχία	--	Όχι συχνές
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	Υπερκαλιαιμία	Πολύ συχνές <sup>**</sup>	--
	Αύξηση της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα	Συχνές <sup>2</sup>	--
	Μείωση της αιμοσφαιρίνης	Συχνές <sup>3,**</sup>	--
	Σωματικό βάρος αυξημένο	--	Όχι συχνές
	Σωματικό βάρος μειωμένο	--	Όχι συχνές

Επιπρόσθετη ανεπιθύμητη ενέργεια αναφορικά με την αμλοδιπίνη

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο.

\*Κυρίως συμβατά με χολόσταση.

## Επιπρόσθετες πληροφορίες αναφορικά με ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με την ιρβεσαρτάνη

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιρβεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Η διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιρβεσαρτάνη (3,3%) απ' ό,τι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνιστωμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία αναφέρθηκε ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

\*\*Ο ανωτέρω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιρβεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (\*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουρία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου.

\*\*\*Σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα.

<sup>1</sup>Η υπερκαλιαιμία εμφανίστηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη απ' ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ( $\geq 5,5$  mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ( $\geq 5,5$  mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

<sup>2</sup>Συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα.

<sup>3</sup>Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης, που δεν ήταν κλινικά σημαντική.

### Αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά των 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 οποιεσδήποτε 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**

### Συνδυασμός ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης

Δεν είναι διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με συνδυασμό αμλοδιπίνης/ιρβεσαρτάνης.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για υπερδοσολογία εκ προθέσεως με το συνδυασμό ιρβεσαρτάνης/αμλοδιπίνης σε ανθρώπους.

### Ιρβεσαρτάνη

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Είναι επίσης δυνατόν να εμφανισθεί βραδυκαρδία σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται η πρόκληση εμέτου και η πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

### Αμλοδιπίνη

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη υπερβολικής δόσης μπορεί να οδηγήσει σε έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανή αντανεκαστική ταχυκαρδία. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σημαντικής και πιθανώς παρατεταμένης υπότασης, μέχρι και συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας με θανατηφόρο αποτέλεσμα.

Η ύπαρξη κλινικά σημαντικής υπότασης, λόγω λήψης υπερβολικής δόσης αμλοδιπίνης, απαιτεί τη δραστηκή υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των κάτω άκρων και της προσοχής στη ρύθμιση του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος και των αποβαλλόμενων ούρων.

Η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών μπορεί να είναι χρήσιμη για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη για τη χρήση τους. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να είναι χρήσιμη για την αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Η πλύση του στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές μέχρι και 2 ώρες μετά τη λήψη αμλοδιπίνης 10 mg, έδειξε να μειώνει το ρυθμό απορρόφησης του φαρμάκου.

Δεδομένου ότι η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η εξωνεφρική κάθαρση δεν είναι πιθανόν να αποβεί χρήσιμη.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιυπερτασικοί παράγοντες δρώντες στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης: Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II σε συνδυασμό με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.

Κωδικός ATC: C09DB05

Το Combipress συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης, με σκοπό τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: Η ιρβεσαρτάνη ανήκει στους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και η αμλοδιπίνη ανήκει στους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου.

### ***Ιρβεσαρτάνη***

Μηχανισμός δράσης:

Η ιρβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστηκός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT1). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις

δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT1, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT1) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβεσαρτάνη στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA (κινινάση-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δε χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση προκειμένου να δράσει.

**Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:**

Η ιβεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δόσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς επιπέδωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτια ή καθήμενη θέση στην κοιλάδα (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσεως, στο σημείο της ελάχιστης δράσης της θεραπείας) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με τη λήψη εικονικού φαρμάκου.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών και συστολικών ανταποκρίσεων στις συνιστώμενες δόσεις. Η χορήγηση 150 mg μία φορά την ημέρα έδωσε κατώτερες και μέσες 24-ώρες ανταποκρίσεις ανάλογες με χορήγηση της ίδιας συνολικής δοσολογίας δύο φορές την ημέρα.

Η δράση της ιβεσαρτάνης στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με τη μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς στους οποίους δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζιδης (12,5 mg) στην ιβεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην κοιλάδα κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική).

Η αποτελεσματικότητα της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως και στην περίπτωση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιολογικά χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζιδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Δεν υπάρχει κλινικώς σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αλδοστερόνης- (PAA)

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 Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων 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 σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα αφορούν και άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων II.



Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων II δε 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 σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης απ' ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### Amlodipine

Μηχανισμός δράσης:

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας της εισόδου των ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (αποκλειστής των βραδέων διαύλων ασβεστίου ή ανταγωνιστής των ιόντων ασβεστίου) και αναστέλλει τη δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης είσοδο ιόντων ασβεστίου προς το εσωτερικό των καρδιακών και αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων.

Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε άμεση επίδραση στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:

Σε ασθενείς με υπέρταση, η άπαξ ημερήσια δόση του φαρμάκου εξασφαλίζει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση, καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου. Λόγω της βραδείας έναρξης της δράσης του φαρμάκου, η οξεία υπόταση δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της χορήγησης της αμλοδιπίνης.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιαδήποτε ανεπιθύμητη μεταβολική επίδραση ή μεταβολές στα λιπίδια του πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

### Χρήση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης στην πρόληψη κλινικών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο αξιολογήθηκε σε μια ανεξάρτητη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 1997 ασθενείς (Σύγκριση της Αμλοδιπίνης έναντι της Εναλαπρίλης για τον Περιορισμό των Θρομβωτικών Συμβαμάτων - Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT). Από αυτούς τους ασθενείς, οι 663 ήταν υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη 5-10 mg, οι 673 ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με εναλαπρίλη 10-20 mg και οι 655 ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, επιπροσθέτως της καθιερωμένης θεραπείας με στατίνες, β-αποκλειστές, διουρητικά και ασπιρίνη, για 2 έτη. Τα κύρια στοιχεία αποτελεσματικότητας παρατίθενται στον Πίνακα 2. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με αμλοδιπίνη σχετιζόταν με λιγότερες εισαγωγές σε νοσοκομείο για στηθάγχη και διαδικασίες επαναγγείωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

<b>Πίνακας 2. Επίπτωση κλινικά σημαντικών αποτελεσμάτων για τη μελέτη CAMELOT</b>					
	<u>Αναλογία καρδιαγγειακών συμβαμάτων, Αρ. (%)</u>			Αμλοδιπίνη έναντι Εικονικού φαρμάκου	
Αποτελέσματα	Αμλοδιπίνη	Εικονικό φάρμακο	Εναλαπρίλη	Αναλογία Κινδύνου (95% διάστημα	Τιμή P

				εμπιστοσύνης - CI)	
<u>Πρωτεύον Τελικό Σημείο</u>					
Ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Επιμέρους Στοιχεία</u>					
Στεφανιαία επαναγγείωση	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Εισαγωγή στο νοσοκομείο για στηθάγχη	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΜΙ)	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Θάνατος αποδιδόμενος σε καρδιαγγειακά αίτια	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Εισαγωγή στο νοσοκομείο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Καρδιακή ανακοπή για την οποία πραγματοποιήθηκε ανάνηψη	0	4 (0,6)	1 (0,1)	N/A	0,04
Νεοεμφανιζόμενη περιφερική αγγειοπάθεια	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Συντομεύσεις: CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack.

#### Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές μελέτες βασισμένες σε δοκιμασίες κόπωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II έως IV κατά NYHA, έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν προκάλεσε κλινική επιδείνωση, όπως μετρήθηκε με την ανοχή στην άσκηση, το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας και την κλινική συμπτωματολογία.

Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (PRAISE), που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III-IV κατά NYHA, υπό θεραπεία με διγοξίνη, διουρητικά και α-MEA έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν προκάλεσε αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης της αμλοδιπίνης (PRAISE – 2) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III και IV κατά NYHA, χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα που να υποδηλώνουν υποκείμενη ισχαιμική νόσο, οι οποίοι ελάμβαναν σταθερές δόσεις α-MEA, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Στον ίδιο πληθυσμό, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος.

#### Κλινική δοκιμή χορήγησης θεραπείας για την πρόληψη εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (Treatment to prevent heart attack trial - ALLHAT)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (α-MEA) ως θεραπείες πρώτης εκλογής, σε σύγκριση με θεραπεία με το θειαζιδικό διουρητικό χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα, σε ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά, 33.357 υπερτασικοί ασθενείς, ηλικίας 55 ετών ή άνω, τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για 4,9 χρόνια (μέση τιμή). Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των: προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (> 6 μήνες πριν από την ένταξη στην μελέτη) ή ύπαρξη άλλης μορφής αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου (σύνολο 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), υπερτροφία αριστερής κοιλίας, διαγνωσμένης με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχογράφημα καρδιάς (20,9%), ενεργοί καπνιστές (21,9%).

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των θανατηφόρων στεφανιαίων συμβαμάτων και των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο πρωτεύον τελικό σημείο μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p=0,65. Μεταξύ των δευτερευόντων τελικών σημείων, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (μέρος ενός σύνθετου συνδυαστικού καρδιαγγειακού τελικού σημείου) ήταν σημαντικά αυξημένη 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 υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Συνδυασμός αμλοδιπίνης/ιρβεσαρτάνης

Το ποσοστό και το εύρος απορρόφησης της ιρβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης μέσω του Combipress είναι το ίδιο όπως μετά από χορήγηση των επιμέρους ουσιών.

### Ιρβεσαρτάνη

#### *Απορρόφηση*

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιρβεσαρτάνη απορροφάται καλώς. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιρβεσαρτάνης.

#### *Κατανομή*

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα έμμορφα συστατικά του αίματος αμελητέα. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα.

#### *Βιομετασχηματισμός*

Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με  $^{14}\text{C}$ , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίτως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

#### *Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα*

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και  $C_{\max}$  για την ιβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 65$  ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους.

#### *Αποβολή*

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με  $^{14}\text{C}$ , περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιβεσαρτάνη.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά.

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Αμλοδιπίνη*

##### *Απορρόφηση*

Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς και δημιουργούνται μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου μεταξύ 6-12 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 64% και 80%.

Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

##### *Κατανομή*

Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι περίπου 97,5% της κυκλοφορούσης αμλοδιπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

##### *Βιομετασχηματισμός/αποβολή*

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί την άπαξ ημερήσια χορήγηση. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό στο ήπαρ, μετατρέπόμενη σε αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται στα ούρα σε ποσοστό 10% υπό αναλλοίωτη μορφή και 60% υπό μορφή μεταβολιτών.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης, που έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και αύξηση της AUC κατά περίπου 40-60%.

#### *Ηλικιωμένοι*

Ο χρόνος επιτεύξεως των μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος επί ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειωθεί με αποτέλεσμα την αύξηση της AUC και του τελικού χρόνου ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις της AUC και του χρόνου ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### **Ιρβεσαρτάνη/αμλοδιπίνη**

Σε πλήθος προκλινικών μελετών ασφαλείας με ιρβεσαρτάνη και αμλοδιπίνη σε διάφορα είδη ζώων, δεν ανευρέθησαν στοιχεία συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα-στόχους, τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την ανάπτυξη του συνδυασμού αμλοδιπίνης/ιρβεσαρτάνης για κλινική χρήση σε ανθρώπους.

#### **Ιρβεσαρτάνη**

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα-στόχους σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιρβεσαρτάνης ( $\geq 250$  mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και  $\geq 100$  mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις ( $\geq 500$ mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/ υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (στους αρουραίους σε  $\geq 90$  mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε  $\geq 10$  mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκε ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιρβεσαρτάνης στους ανθρώπους, η υπερπλασία/ υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιγόνο δράση, για αύξηση της διαιρετότητας ή για καρκινογένεση.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με την ιβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλοτήτων στη νεφρική πύελο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

### Αμλοδιπίνη

#### *Αναπαραγωγική τοξικολογία*

Σε μελέτες αναπαραγωγής με αρουραίους και ποντίκια, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση.

#### *Μείωση της γονιμότητας*

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρι) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης των 10 mg στον άνθρωπο, βάσει mg/m<sup>2</sup>).

Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε amlodipine besilate για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα, καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδας και των κυττάρων Sertoli.

#### *Καρκινογένεση, μεταλλαξογένεση*

Δεν υπήρξαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια, στον οποίων τη δίαιτα δόθηκε αμλοδιπίνη για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τα ποντίκια, όμοια και για τους αρουραίους δύο φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg, βάσει mg/m<sup>2</sup>) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τα ποντίκια, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

\* Σύμφωνα με βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη 101

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη 102

Κροσποβιδόνη Τύπου Α

Μαννιτόλη

Διοξείδιο του πυριτίου, άνυδρο

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Στεατικό μαγνήσιο

Λακτόζη μονοϋδρική

Υπρομελλόζη 2910

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Επιπρόσθετα για το Combipress 150 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και 300 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Επικάλυψη δισκίου αποτελούμενη από:

Πολυβινυλική αλκοόλη, μερικώς υδρολυμένη (E 1203)

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000 (E 1521)

Ινδική καρμίνη (E 132)

Επιπρόσθετα για το Combipress 300 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:  
Επικάλυψη δισκίου αποτελούμενη από:  
Πολυβινυλική αλκοόλη, μερικώς υδρολωμένη (E 1203)  
Διοξείδιο τιτανίου (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E 1521)  
Τάλκης (E 553b)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Επιπρόσθετα για το Combipress 150 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:  
Επικάλυψη δισκίου αποτελούμενη από:  
Πολυβινυλική αλκοόλη, μερικώς υδρολωμένη (E 1203)  
Διοξείδιο τιτανίου (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E 1521)  
Τάλκης (E 553b)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172)  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες θερμοκρασίας διατήρησης για το προϊόν αυτό. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από OPA/Al/PVC//φύλλο αλουμινίου συσκευασμένες σε χάρτινα κουτιά

Συσκευασίες: 14, 15, 28, 30, 56 και 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ανά κουτί.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

WIN MEDICA A.E.

Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35|

T.K. 15238 | Χαλάνδρι, Αττική

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<Όπως συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

<Όπως συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

11/03/2020