

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ  
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ  
ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                          | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Αυστρία                        | AstraZeneca Österreich GmbH.,<br>Schwarzenbergplatz 7,<br>A-1037 Wien, Austria | Atacand 2 mg - Tabletten    | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Αυστρία                        | AstraZeneca Österreich GmbH.,<br>Schwarzenbergplatz 7,<br>A-1037 Wien, Austria | Atacand 4 mg - Tabletten    | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Αυστρία                        | AstraZeneca Österreich GmbH.,<br>Schwarzenbergplatz 7,<br>A-1037 Wien, Austria | Atacand 8 mg - Tabletten    | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Αυστρία                        | AstraZeneca Österreich GmbH.,<br>Schwarzenbergplatz 7,<br>A-1037 Wien, Austria | Atacand 16 mg - Tabletten   | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Αυστρία                        | AstraZeneca Österreich GmbH.,<br>Schwarzenbergplatz 7,<br>A-1037 Wien, Austria | Atacand 32 mg - Tabletten   | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Αυστρία                        | Takeda Pharma Ges.m.b.H.<br>Seidengasse 33-35<br>1070 Wien<br>Austria          | Blopress 4 mg – Tabletten   | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Αυστρία                        | Takeda Pharma Ges.m.b.H.<br>Seidengasse 33-35<br>1070 Wien<br>Austria          | Blopress 8 mg – Tabletten   | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Αυστρία                        | Takeda Pharma Ges.m.b.H.<br>Seidengasse 33-35<br>1070 Wien<br>Austria          | Blopress 16 mg – Tabletten  | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Αυστρία                        | Takeda Pharma Ges.m.b.H.<br>Seidengasse 33-35<br>1070 Wien<br>Austria          | Blopress 32 mg – Tabletten  | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                        | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Βέλγιο                         | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>Belgium | Atacand                     | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Βέλγιο                         | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>Belgium | Atacand                     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Βέλγιο                         | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>Belgium | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Βέλγιο                         | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>Belgium | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Βέλγιο                         | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>Belgium | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Βουλγαρία                      | AstraZeneca AB,<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                               | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Βουλγαρία                      | AstraZeneca AB,<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                               | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Βουλγαρία                      | AstraZeneca AB,<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                               | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Κύπρος                         | AstraZeneca AB,<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                               | Atacand                     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Κύπρος                         | AstraZeneca AB,<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                               | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Κύπρος                         | AstraZeneca AB,<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                               | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Κύπρος                         | AstraZeneca AB,<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                       | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Δημοκρατία της<br>Τσεχίας      | AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield,<br>Cheshire, United Kingdom       | Atacand 4 mg                | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Δημοκρατία της<br>Τσεχίας      | AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield,<br>Cheshire, United Kingdom       | Atacand 8 mg                | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Δημοκρατία της<br>Τσεχίας      | AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield,<br>Cheshire, United Kingdom       | Atacand 16 mg               | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Δανία                          | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>DK-2620 Albertslund,<br>Denmark | Atacand                     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Δανία                          | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>DK-2620 Albertslund,<br>Denmark | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Δανία                          | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>DK-2620 Albertslund,<br>Denmark | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Δανία                          | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>DK-2620 Albertslund,<br>Denmark | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Εσθονία                        | AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44,<br>S-151 85 Södertälje, Sweden   | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Εσθονία                        | AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44,<br>S-151 85 Södertälje, Sweden   | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Εσθονία                        | AstraZeneca AB, Strängnäs vägen 44,<br>S-151 85 Södertälje, Sweden   | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                        | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u>       | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Φινλανδία                      | AstraZeneca Oy<br>Luomanportti 3<br>FI-02200 Espoo<br>Finland                | Atacand                           | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Φινλανδία                      | AstraZeneca Oy<br>Luomanportti 3<br>FI-02200 Espoo<br>Finland                | Atacand                           | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Φινλανδία                      | AstraZeneca Oy<br>Luomanportti 3<br>FI-02200 Espoo<br>Finland                | Atacand                           | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Φινλανδία                      | AstraZeneca Oy<br>Luomanportti 3<br>FI-02200 Espoo<br>Finland                | Atacand                           | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Φινλανδία                      | AstraZeneca Oy<br>Luomanportti 3<br>FI-02200 Espoo<br>Finland                | Atacand                           | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γαλλία                         | AstraZeneca<br>1, Place Renault<br>92844 Rueil-<br>Malmaison Cedex<br>France | Atacand 4 mg, comprimé<br>sécable | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γαλλία                         | AstraZeneca<br>1, Place Renault<br>92844 Rueil-<br>Malmaison Cedex<br>France | Atacand 8 mg, comprimé<br>sécable | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                              | <u>Επισημειωμένη ονομασία</u>      | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Γαλλία                         | AstraZeneca<br>1, Place Renault<br>92844 Rueil-<br>Malmaison Cedex<br>France       | Atacand 16 mg, comprimé<br>sécable | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γαλλία                         | AstraZeneca<br>1, Place Renault<br>92844 Rueil-<br>Malmaison Cedex<br>France       | Atacand 32 mg, comprimé<br>sécable | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γαλλία                         | Laboratoires Takeda<br>11-15, quai de Dion Bouton<br>92816 Puteaux Cedex<br>France | Kenzen 4 mg, comprimé<br>sécable   | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γαλλία                         | Laboratoires Takeda<br>11-15, quai de Dion Bouton<br>92816 Puteaux Cedex<br>France | Kenzen 8 mg, comprimé<br>sécable   | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γαλλία                         | Laboratoires Takeda<br>11-15, quai de Dion Bouton<br>92816 Puteaux Cedex<br>France | Kenzen 16 mg, comprimé<br>sécable  | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γαλλία                         | Laboratoires Takeda<br>11-15, quai de Dion Bouton<br>92816 Puteaux Cedex<br>France | Kenzen 32 mg, comprimé<br>sécable  | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γερμανία                       | AstraZeneca GmbH<br>22876 Wedel, Germany                                           | Atacand 4 mg                       | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γερμανία                       | AstraZeneca GmbH<br>22876 Wedel, Germany                                           | Atacand 8 mg                       | 8mg                         | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γερμανία                       | AstraZeneca GmbH<br>22876 Wedel, Germany                                           | Atacand 16 mg                      | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                         | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u>        | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Γερμανία                       | AstraZeneca GmbH<br>22876 Wedel, Germany                                      | Atacand PROTECT 32 mg<br>Tabletten | 32mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γερμανία                       | Takeda Pharma GmbH<br>Viktoriaallee 3-5<br>52066 Aachen<br>Germany            | Blopress 2 mg Tabletten            | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γερμανία                       | Takeda Pharma GmbH<br>Viktoriaallee 3-5<br>52066 Aachen<br>Germany            | Blopress 4 mg Tabletten            | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γερμανία                       | Takeda Pharma GmbH<br>Viktoriaallee 3-5<br>52066 Aachen<br>Germany            | Blopress 8 mg Tabletten            | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γερμανία                       | Takeda Pharma GmbH<br>Viktoriaallee 3-5<br>52066 Aachen<br>Germany            | Blopress 16 mg Tabletten           | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Γερμανία                       | Takeda Pharma GmbH<br>Viktoriaallee 3-5<br>52066 Aachen<br>Germany            | Blopress 32 mg Tabletten           | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ελλάδα                         | AstraZeneca SA<br>Theotokopoulou 4 & Astrnafton<br>151 25 Maroussi<br>Greece  | Atacand                            | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ελλάδα                         | AstraZeneca SA<br>Theotokopoulou 4 & Astronafton<br>151 25 Maroussi<br>Greece | Atacand                            | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                         | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Ελλάδα                         | AstraZeneca SA<br>Theotokopoulou 4 & Astronafton<br>151 25 Maroussi<br>Greece | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ελλάδα                         | AstraZeneca SA<br>Theotokopoulou 4 & Astronafton<br>151 25 Maroussi<br>Greece | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ελλάδα                         | AstraZeneca SA<br>Theotokopoulou 4 & Astronafton<br>151 25 Maroussi<br>Greece | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ουγγαρία                       | AstraZeneca Kft.<br>1113 Budapest,<br>Bocskai út 134-146<br>Hungary           | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ουγγαρία                       | AstraZeneca Kft.<br>1113 Budapest,<br>Bocskai út 134-146<br>Hungary           | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισλανδία                       | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>DK-2620 Albertslund,<br>Denmark          | Atacand                     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισλανδία                       | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>DK-2620 Albertslund,<br>Denmark          | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισλανδία                       | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>DK-2620 Albertslund,<br>Denmark          | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |



| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                                                                                              | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Ισλανδία                       | AstraZeneca A/S<br>Roskildevej 22<br>DK-2620 Albertslund,<br>Denmark                                                                               | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιρλανδία                       | AstraZeneca UK Limited,<br>600 Capability Green, Luton,<br>LU1 3LU, United Kingdom                                                                 | Atacand                     | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιρλανδία                       | AstraZeneca UK Limited,<br>600 Capability Green, Luton,<br>LU1 3LU, United Kingdom                                                                 | Atacand                     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιρλανδία                       | AstraZeneca UK Limited,<br>600 Capability Green, Luton,<br>LU1 3LU, United Kingdom                                                                 | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιρλανδία                       | AstraZeneca UK Limited,<br>600 Capability Green, Luton,<br>LU1 3LU, United Kingdom                                                                 | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιρλανδία                       | AstraZeneca UK Limited,<br>600 Capability Green, Luton,<br>LU1 3LU, United Kingdom                                                                 | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιρλανδία                       | Takeda UK Limited<br>Takeda House, Mercury Park,<br>Wycombe Lane, Wooburn Green,<br>High Wycombe,<br>Buckinghamshire<br>HP10 OHH<br>United Kingdom | Blopress 2 mg               | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                                                                                              | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Ιρλανδία                       | Takeda UK Limited<br>Takeda House, Mercury Park,<br>Wycombe Lane, Wooburn Green,<br>High Wycombe,<br>Buckinghamshire<br>HP10 OHH<br>United Kingdom | Blopress 4 mg               | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιρλανδία                       | Takeda UK Limited<br>Takeda House, Mercury Park,<br>Wycombe Lane, Wooburn Green,<br>High Wycombe,<br>Buckinghamshire<br>HP10 OHH<br>United Kingdom | Blopress 8 mg               | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιρλανδία                       | Takeda UK Limited<br>Takeda House, Mercury Park,<br>Wycombe Lane, Wooburn Green,<br>High Wycombe,<br>Buckinghamshire<br>HP10 OHH<br>United Kingdom | Blopress 16 mg              | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιρλανδία                       | Takeda UK Limited<br>Takeda House, Mercury Park,<br>Wycombe Lane, Wooburn Green,<br>High Wycombe,<br>Buckinghamshire<br>HP10 OHH<br>United Kingdom | Blopress 32 mg              | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιταλία                         | AstraZeneca SpA<br>Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080<br>Basiglio (MI) - Italy                                                                    | Ratacand                    | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                               | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Ιταλία                         | AstraZeneca SpA<br>Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080<br>Basiglio (MI) - Italy     | Ratacand                    | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιταλία                         | AstraZeneca SpA<br>Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080<br>Basiglio (MI) - Italy     | Ratacand                    | 8mg                         | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιταλία                         | AstraZeneca SpA<br>Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080<br>Basiglio (MI) - Italy     | Ratacand                    | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιταλία                         | AstraZeneca SpA<br>Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080<br>Basiglio (MI) - Italy     | Ratacand                    | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιταλία                         | Takeda Italia Farmaceutici S.p.A.<br>Via Elio Vittorini, 129<br>00144 Roma<br>Italy | Blopress 2 mg               | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιταλία                         | Takeda Italia Farmaceutici S.p.A.<br>Via Elio Vittorini, 129<br>00144 Roma<br>Italy | Blopress 4 mg               | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιταλία                         | Takeda Italia Farmaceutici S.p.A.<br>Via Elio Vittorini, 129<br>00144 Roma<br>Italy | Blopress 8 mg               | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιταλία                         | Takeda Italia Farmaceutici S.p.A.<br>Via Elio Vittorini, 129<br>00144 Roma<br>Italy | Blopress 16 mg              | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ιταλία                         | Takeda Italia Farmaceutici S.p.A.<br>Via Elio Vittorini, 129<br>00144 Roma<br>Italy | Blopress 32 mg              | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                        | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Λετονία                        | AstraZeneca AB<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                                | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Λετονία                        | AstraZeneca AB<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                                | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Λιθουανία                      | AstraZeneca AB<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                                | Atacand                     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Λιθουανία                      | AstraZeneca AB<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                                | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Λιθουανία                      | AstraZeneca AB<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                                | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Λιθουανία                      | AstraZeneca AB<br>S-151 85 Södertälje, Sweden                                | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Λουξεμβούργο                   | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>Belgium | Atacand                     | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Λουξεμβούργο                   | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>Belgium | Atacand                     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Λουξεμβούργο                   | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>Belgium | Atacand                     | 8mg                         | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Λουξεμβούργο                   | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>Belgium | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Λουξεμβούργο                   | NV AstraZeneca SA<br>Egide Van Ophemstraat 110<br>B-1180 Brussels<br>Belgium | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                          | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u>    | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Μάλτα                          | AstraZeneca AB, Gärtunavägen,<br>S-15185, Södertälje, Sweden                   | Atacand                        | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Μάλτα                          | AstraZeneca AB, Gärtunavägen,<br>S-15185, Södertälje, Sweden                   | Atacand                        | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ολλανδία                       | AstraZeneca BV<br>Louis Pasteurlaan 5<br>2719 EE Zoetermeer<br>The Netherlands | Atacand 2, tabletten 2 mg      | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ολλανδία                       | AstraZeneca BV<br>Louis Pasteurlaan 5<br>2719 EE Zoetermeer<br>The Netherlands | Atacand 4, tabletten 4 mg      | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ολλανδία                       | AstraZeneca BV<br>Louis Pasteurlaan 5<br>2719 EE Zoetermeer<br>The Netherlands | Atacand 8, tabletten 8 mg      | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ολλανδία                       | AstraZeneca BV<br>Louis Pasteurlaan 5<br>2719 EE Zoetermeer<br>The Netherlands | Atacand 16, tabletten 16<br>mg | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ολλανδία                       | AstraZeneca BV<br>Louis Pasteurlaan 5<br>2719 EE Zoetermeer<br>The Netherlands | Atacand 32, tabletten 32<br>mg | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Νορβηγία                       | AstraZeneca AS<br>Boks 200 Vinderen<br>NO-0319 Oslo, Norway                    | Atacand                        | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Νορβηγία                       | AstraZeneca AS<br>Boks 200 Vinderen<br>NO-0319 Oslo, Norway                    | Atacand                        | 8mg                         | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Νορβηγία                       | AstraZeneca AS<br>Boks 200 Vinderen<br>NO-0319 Oslo , Norway                   | Atacand                        | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                                                                                                 | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Νορβηγία                       | AstraZeneca AS<br>Boks 200 Vinderen<br>NO-0319 Oslo, Norway                                                                                           | Atacand                     | 32mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πολωνία                        | AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje<br>Gärtunavägen, Sweden                                                                                           | Atacand                     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πολωνία                        | AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje<br>Gärtunavägen, Sweden                                                                                           | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πολωνία                        | AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje<br>Gärtunavägen, Sweden                                                                                           | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πολωνία                        | AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje<br>Gärtunavägen, Sweden                                                                                           | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πορτογαλία                     | AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.<br>Rua Humberto Madeira, 7,<br>Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal                                          | Atacand                     | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πορτογαλία                     | AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.<br>Rua Humberto Madeira, 7,<br>Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal                                          | Atacand                     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πορτογαλία                     | AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.<br>Rua Humberto Madeira, 7,<br>Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal                                          | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πορτογαλία                     | AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.<br>Rua Humberto Madeira, 7,<br>Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal                                          | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πορτογαλία                     | AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.<br>Rua Humberto Madeira, 7,<br>Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal                                          | Atacand 32 mg               | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πορτογαλία                     | Lusomedicamenta - Sociedade Técnica<br>Farmacêutica, S.A.<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz<br>de Baixo<br>2730-055 Barcarena<br>Portugal | Blopress                    | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                                                                                           | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Πορτογαλία                     | Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A.<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo<br>2730-055 Barcarena<br>Portugal | Blopress                    | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πορτογαλία                     | Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A.<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo<br>2730-055 Barcarena<br>Portugal | Blopress                    | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πορτογαλία                     | Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A.<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo<br>2730-055 Barcarena<br>Portugal | Blopress                    | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Πορτογαλία                     | Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A.<br>Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo<br>2730-055 Barcarena<br>Portugal | Blopress                    | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ρουμανία                       | AstraZeneca AB,<br>S 151 85, Södertälje, Sweden                                                                                                 | Atacand 8 mg                | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ρουμανία                       | AstraZeneca AB,<br>S 151 85, Södertälje, Sweden                                                                                                 | Atacand 16 mg               | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ρουμανία                       | AstraZeneca AB,<br>S 151 85, Södertälje, Sweden                                                                                                 | Atacand 32 mg               | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Δημοκρατία της<br>Σλοβακίας    | AstraZeneca AB,<br>S 151 85, Södertälje, Sweden                                                                                                 | Atacand 8 mg                | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                                                                 | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u>  | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Δημοκρατία της<br>Σλοβακίας    | AstraZeneca AB,<br>S 151 85, Södertälje, Sweden                                                                       | Atacand 16 mg                | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Δημοκρατία της<br>Σλοβακίας    | AstraZeneca AB,<br>S 151 85, Södertälje, Sweden                                                                       | Atacand 32 mg                | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σλοβενία                       | AstraZeneca UK Limited<br>15 Stanhope Gate<br>London W1K 1LN<br>United Kingdom                                        | Atacand 4 mg                 | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σλοβενία                       | AstraZeneca UK Limited<br>15 Stanhope Gate<br>London W1K 1LN<br>United Kingdom                                        | Atacand 8 mg                 | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σλοβενία                       | AstraZeneca UK Limited<br>15 Stanhope Gate<br>London W1K 1LN<br>United Kingdom                                        | Atacand 16 mg                | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σλοβενία                       | AstraZeneca UK Limited<br>15 Stanhope Gate<br>London W1K 1LN<br>United Kingdom                                        | Atacand 32 mg                | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισπανία                        | AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.<br>Parque Norte.Edificio Roble.<br>C/ Serrano Galvache 56<br>28033 Madrid, Spain | Atacand 4 mg comprimidos     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισπανία                        | AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.<br>Parque Norte.Edificio Roble.<br>C/ Serrano Galvache 56<br>28033 Madrid, Spain | Atacand 8 mg comprimidos     | 8mg                         | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισπανία                        | AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.<br>Parque Norte.Edificio Roble.<br>C/ Serrano Galvache 56<br>28033 Madrid, Spain | Atacand 16 mg<br>comprimidos | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |



| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                                                                 | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u>   | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Ισπανία                        | AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.<br>Parque Norte.Edificio Roble.<br>C/ Serrano Galvache 56<br>28033 Madrid, Spain | Atacand 32 mg<br>comprimidos  | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισπανία                        | Takeda Global Research and Development<br>Centre (Europe) Ltd<br>61 Aldwych<br>London<br>WC2B 4AE<br>United Kingdom   | Blopress 4 mg<br>comprimidos  | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισπανία                        | Takeda Global Research and Development<br>Centre (Europe) Ltd<br>61 Aldwych<br>London<br>WC2B 4AE<br>United Kingdom   | Blopress 8 mg<br>comprimidos  | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισπανία                        | Takeda Global Research and Development<br>Centre (Europe) Ltd<br>61 Aldwych<br>London<br>WC2B 4AE<br>United Kingdom   | Blopress 16 mg<br>comprimidos | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισπανία                        | Takeda Global Research and Development<br>Centre (Europe) Ltd<br>61 Aldwych<br>London<br>WC2B 4AE<br>United Kingdom   | Blopress 32 mg<br>comprimidos | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισπανία                        | Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151<br>08022 Barcelona<br>Spain                                                   | Parapres 4 mg<br>comprimidos  | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                              | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u>   | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Ισπανία                        | Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151<br>08022 Barcelona<br>Spain                | Parapres 8 mg<br>comprimidos  | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισπανία                        | Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151<br>08022 Barcelona<br>Spain                | Parapres 16 mg<br>comprimidos | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ισπανία                        | Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151<br>08022 Barcelona<br>Spain                | Parapres 32 mg<br>comprimidos | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σουηδία                        | AstraZeneca AB<br>151 85 Södertälje, Sweden                                        | Atacand                       | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σουηδία                        | AstraZeneca AB<br>151 85 Södertälje, Sweden                                        | Atacand                       | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σουηδία                        | AstraZeneca AB<br>151 85 Södertälje, Sweden                                        | Atacand                       | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σουηδία                        | AstraZeneca AB<br>151 85 Södertälje, Sweden                                        | Atacand                       | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σουηδία                        | AstraZeneca AB<br>151 85 Södertälje, Sweden                                        | Atacand                       | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σουηδία                        | AstraZeneca AB<br>151 85 Södertälje, Sweden                                        | Racanda                       | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σουηδία                        | AstraZeneca AB<br>151 85 Södertälje, Sweden                                        | Racanda                       | 8mg                         | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σουηδία                        | AstraZeneca AB<br>151 85 Södertälje, Sweden                                        | Racanda                       | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Σουηδία                        | AstraZeneca AB<br>151 85 Södertälje, Sweden                                        | Racanda                       | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | AstraZeneca UK Limited,<br>600 Capability Green, Luton,<br>LU1 3LU, United Kingdom | Atacand                       | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                                                               | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | AstraZeneca UK Limited,<br>600 Capability Green, Luton,<br>LU1 3LU, United Kingdom                                  | Atacand                     | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | AstraZeneca UK Limited,<br>600 Capability Green, Luton,<br>LU1 3LU, United Kingdom                                  | Atacand                     | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | AstraZeneca UK Limited,<br>600 Capability Green, Luton,<br>LU1 3LU, United Kingdom                                  | Atacand                     | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | AstraZeneca UK Limited,<br>600 Capability Green, Luton,<br>LU1 3LU, United Kingdom                                  | Atacand                     | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | Takeda Global Research and Development<br>Centre (Europe) Ltd<br>61 Aldwych<br>London<br>WC2B 4AE<br>United Kingdom | Blopress 2 mg               | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | Takeda Global Research and Development<br>Centre (Europe) Ltd<br>61 Aldwych<br>London<br>WC2B 4AE<br>United Kingdom | Blopress 4 mg               | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | Takeda Global Research and Development<br>Centre (Europe) Ltd<br>61 Aldwych<br>London<br>WC2B 4AE<br>United Kingdom | Blopress 8 mg               | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                                                                                              | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | Takeda Global Research and Development<br>Centre (Europe) Ltd<br>61 Aldwych<br>London<br>WC2B 4AE<br>United Kingdom                                | Blopress 16 mg              | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | Takeda Global Research and Development<br>Centre (Europe) Ltd<br>61 Aldwych<br>London<br>WC2B 4AE<br>United Kingdom                                | Blopress 32 mg              | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | Takeda UK Limited<br>Takeda House, Mercury Park,<br>Wycombe Lane, Wooburn Green,<br>High Wycombe,<br>Buckinghamshire<br>HP10 OHH<br>United Kingdom | Amias 2 mg                  | 2 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | Takeda UK Limited<br>Takeda House, Mercury Park,<br>Wycombe Lane, Wooburn Green,<br>High Wycombe,<br>Buckinghamshire<br>HP10 OHH<br>United Kingdom | Amias 4 mg                  | 4 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | Takeda UK Limited<br>Takeda House, Mercury Park,<br>Wycombe Lane, Wooburn Green,<br>High Wycombe,<br>Buckinghamshire<br>HP10 OHH<br>United Kingdom | Amias 8 mg                  | 8 mg                        | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

| <u>Κράτος μέλος<br/>ΕΕ/ΕΟΧ</u> | <u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>                                                                                                              | <u>Επινοηθείσα ονομασία</u> | <u>Περιεκτικό-<br/>τητα</u> | <u>Φαρμακοτεχνική<br/>μορφή</u> | <u>Οδός χορήγησης</u>  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | Takeda UK Limited<br>Takeda House, Mercury Park,<br>Wycombe Lane, Wooburn Green,<br>High Wycombe,<br>Buckinghamshire<br>HP10 OHH<br>United Kingdom | Amias 16 mg                 | 16 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |
| Ηνωμένο<br>Βασίλειο            | Takeda UK Limited<br>Takeda House, Mercury Park,<br>Wycombe Lane, Wooburn Green,<br>High Wycombe,<br>Buckinghamshire<br>HP10 OHH<br>United Kingdom | Amias 32 mg                 | 32 mg                       | Δισκίο                          | Από του στόματος χρήση |

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ  
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ  
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ  
ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

### ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ATACAND ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Atacand περιέχει candesartan cilexetil, έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης (ARB), και ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες καθώς και για τη θεραπεία των ενήλικων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 40\%$ ) ως προσθήκη σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ACE) ή σε περίπτωση δυσανεξίας στους αναστολείς ACE.

Για το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν ζητήθηκε η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και κινήθηκε διαδικασία παραπομπής με σκοπό την εξομάλυνση των αποκλίσεων και την εναρμόνιση των εθνικά εγκεκριμένων πληροφοριών του προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

Για να επιτευχθεί η εναρμόνιση, η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (CHMP) έλαβε υπόψη τις πληροφορίες του προϊόντος σε εθνικό επίπεδο, τις αποκρίσεις που παρέσχε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) καθώς και τη διαθέσιμη επιστημονική γνώση.

Αξιολογήθηκαν αρκετοί τομείς των πληροφοριών του προϊόντος και ιδιαίτερα τα τμήματα 4.1, 4.2, 4.3 και 4.4 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) στα οποία παρατηρήθηκε έλλειψη εναρμόνισης. Εναρμονίστηκαν επίσης και άλλα τμήματα.

#### **Τμήμα 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις**

##### ***Ένδειξη υπέρτασης***

Η ένδειξη υπέρτασης εγκρίθηκε σε όλα τα κράτη μέλη. Συνεπώς, η CHMP επικύρωσε τη διατύπωση «ιδιοπαθής υπέρταση».

##### ***Ένδειξη καρδιακής ανεπάρκειας***

Η ένδειξη καρδιακής ανεπάρκειας εγκρίθηκε σε όλα τα κράτη μέλη. Παρ' όλα αυτά, σε ένα κράτος μέλος αποκλείστηκαν από την εγκεκριμένη ένδειξη οι ασθενείς με ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA (New York Heart Association).

Η CHMP συζήτησε τη συλλογιστική του συγκεκριμένου αποκλεισμού. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, περιλαμβανομένων των αποτελεσμάτων από το πρόγραμμα της μελέτης CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) στο οποίο μετείχαν ασθενείς με ανεπάρκεια κατηγορίας II-IV κατά NYHA, η επιτροπή έκρινε ότι δεν συντρέχει λόγος αποκλεισμού των ασθενών της κατηγορίας IV κατά NYHA. Αναγνωρίζεται ότι τα δεδομένα στον συγκεκριμένο πληθυσμό είναι περιορισμένα. Όμως, η ανάλυση των πρωτευόντων παραμέτρων του σύνθετου τελικού σημείου, δηλαδή θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας με βάση τις υποομάδες της κάθε κατηγορίας κατά NYHA στις κλινικές μελέτες με χαμηλό κλάσμα εξώθησης [CHARM Alternative (Εναλλακτική αγωγή) και CHARM-Added (Προστιθέμενη αγωγή), μέρη του προγράμματος CHARM)], κατέδειξε αναλογία κινδύνου (HR) κάτω από το 1,0 υπέρ του candesartan σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε κάθε μια από τις υποομάδες κατά NYHA.

Επιπλέον, δεν υπήρξε καμία πειστική ένδειξη ότι τα αποτελέσματα σε οποιαδήποτε υποομάδα κατηγορίας κατά NYHA ήταν εμφανώς διαφορετικά από αυτά που περιγράφηκαν για το γενικό πληθυσμό. Επίσης, δεν συντρέχει κανένας προφανής βιολογικός λόγος για τους ασθενείς της κατηγορίας IV κατά NYHA να αποκριθούν διαφορετικά στο candesartan από ό,τι άλλοι ασθενείς, όπως για παράδειγμα της κατηγορίας III κατά NYHA.

Η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι επίσης θετική και για τους ασθενείς της κατηγορίας IV κατά NYHA και, συνεπώς, αποφάσισε τον μη αποκλεισμό τους, σύμφωνα με τη σύσταση της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας (OKE).

Οι συμφωνηθείσες ενδείξεις ήταν οι ακόλουθες:

*Το Atacand ενδείκνυται για:*

- *θεραπεία ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.*

- *θεραπεία ενηλίκων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 40\%$ ) ως προσθήκη σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ACE) ή σε περίπτωση δυσανεξίας στους αναστολείς ACE.*

## **Τμήμα 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### **Δοσολογία για την υπέρταση**

Η συνιστώμενη αρχική δόση και η συνήθης δόση συντήρησης για το candesartan είναι 8 mg. Στα περισσότερα κράτη μέλη εγκρίθηκε θεραπευτική αγωγή με μέγιστη δόση τα 32 mg. Σε ένα κράτος μέλος η ΠΧΠ αναφέρει την προσθήκη αναστολέα των διαύλων ασβεστίου (CCB) ως εναλλακτική στρατηγική πρόσθετης αγωγής.

Η δόση 32 mg υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα της μελέτης σε υπερτασικούς ασθενείς και από μια πρόσφατα δημοσιευμένη ανάλυση δόσης-απόκρισης κατά *Karlson et al 2009*. Οι ασθενείς που αποκρίνονται στις χαμηλότερες δόσεις του candesartan ως μονοθεραπείας με μερική μείωση της πίεσης του αίματος ενδέχεται να ωφελούνται περαιτέρω από την πλήρη δόση των 32 mg. Οι πρόσφατες οδηγίες της ευρωπαϊκής εταιρίας υπέρτασης (ESH) (*Mancia et al 2007*) και οι οδηγίες VII της κοινής εθνικής επιτροπής των ΗΠΑ (Joint National Committee, JNC) (*Chobanian et al 2003*) για τη θεραπεία της υπέρτασης αναφέρουν ότι το όφελος μπορεί να είναι σημαντικό ακόμα και όταν οι μειώσεις της πίεσης του αίματος είναι μικρές και η αρχική πίεση του αίματος είναι χαμηλότερη από την παραδοσιακή οριακή τιμή που προσδιορίζει την υπέρταση. Αυτό επιβεβαιώνεται επίσης και στην τελευταία μετα-ανάλυση κατά *Law et al 2009*, βάσει τυχαιοποιημένων μελετών.

Μερικές μελέτες υποστηρίζουν την προσθήκη αναστολέα των διαύλων ασβεστίου (CCB) ως πρόσθετη στρατηγική (*Farsang et al 2001, Morgan and Anderson 2002 and Lindholm et al 2003*). Ωστόσο, αναφορά της αυξημένης αντιυπερτασικής επίδρασης από τον συνδυασμό του candesartan cilexetil με αναστολέα των διαύλων ασβεστίου αμιλοδιπίνη ή φελοδιπίνη δεν περιλήφθηκε στο τμήμα 4.2 αλλά στο τμήμα 5.1.

Για τη θεραπεία της υπέρτασης η CHMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν δόση για το candesartan έως 32 mg. Επίσης, συμπεριλήφθηκε αναφορά ότι το candesartan μπορεί να χορηγείται παράλληλα με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες.

Επιπλέον, εναρμονίστηκαν τα τμήματα για τη χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, οι ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία και οι ασθενείς της μαύρης φυλής.

Για τους ηλικιωμένους, η CHMP έκρινε ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς άνω των 75 ετών.

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η αρχική δόση άλλαξε από 2 mg σε 4 mg. Τα αποτελέσματα δύο κλινικών μελετών που διερεύνησαν το φαρμακοκινητικό προφίλ (PK) του candesartan σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και η δημοσίευση κατά *Hoogkamer et al 1998*, όπου χρησιμοποιήθηκε αρχική δόση 12 mg, κατέδειξαν ότι η ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει σχετική επίδραση στο φαρμακοκινητικό προφίλ του candesartan, και, κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Το συγκεκριμένο συμπέρασμα επιβεβαιώθηκε επίσης και σε μια άλλη μελέτη που εξέτασε ακόμα υψηλότερη αρχική δόση.

### **Δοσολογία για την καρδιακή ανεπάρκεια**

Η δοσολογία για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν η ίδια σε όλα τα κράτη μέλη. Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση για το Atacand είναι 4 mg άπαξ ημερησίως. Τιτλοποίηση της δόσης του Atacand προς υψηλότερες δόσεις έως τη δόση-στόχο των 32 mg άπαξ ημερησίως (μέγιστη δόση) ή έως τη μεγαλύτερη ανεκτή δόση επιτυγχάνεται με διπλασιασμό της δόσης κατά διαστήματα τουλάχιστον 2 εβδομάδων.



Σε ό,τι αφορά τη συγχορήγηση με άλλα φάρμακα, σύμφωνα με τις οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας (οδηγίες ΟΚΕ για την καρδιακή ανεπάρκεια, 2008) για την καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχύουσα θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών περιλαμβάνει τη χορήγηση επαρκούς δόσης β-αποκλειστή και αναστολέα ACE. Σε περίπτωση που οι συγκεκριμένοι παράγοντες αποδειχθούν μη αποτελεσματικοί, πρέπει να εξεταστεί η συγχορήγηση ενός αποκλειστή ARB ή καλιοσυντηρητικού διουρητικού.

Τα αποτελέσματα από το πρόγραμμα CHARM κατέδειξαν σαφή οφέλη όσον αφορά τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν candesartan και συντρέχουσα φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με candesartan, αναστολέα ACE και καλιοσυντηρητικό διουρητικό εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν τη συγκεκριμένη θεραπεία συνδυασμού πρέπει να υποβάλλονται σε προσεκτική και τακτική παρακολούθηση. Συνεπώς, η CHMP έκρινε ότι παρόλο που το candesartan μπορεί να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλη θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια (περιλαμβανομένων των αναστολέων ACE, των β-αποκλειστών, των καλιοσυντηρητικών διουρητικών και της δακτυλίτιδας ή συνδυασμών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων), δεν συνιστάται ο συνδυασμός αναστολέα ACE, καλιοσυντηρητικού διουρητικού και του candesartan.

### **Τμήμα 4.3 – Αντενδείξεις**

#### ***Κύηση και γαλουχία***

Σε προηγούμενη διαδικασία περιλήφθηκε στην ΠΧΠ πλήρης αντένδειξη σε όλα τα τρίμηνα της κύησης και της γαλουχίας.

Ωστόσο, σύμφωνα με έκθεση της CHMP και της ομάδας εργασίας για την φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) δεν τεκμηριώνεται η αντένδειξη της χρήσης των αναστολέων ACE και των ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II (ARB) κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Δεν συνιστάται η χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II (AIIA) κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Αντενδείκνυται η χρήση των AIIA κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο.

Η CHMP συμφώνησε επίσης για την προσθήκη αντένδειξης για ασθενείς με υπερευαισθησία στο candesartan ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχά του και για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή/και χολόσταση.

### **Τμήμα 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Εναρμονίστηκαν οι προειδοποιήσεις σχετικά με τη νεφρική ανεπάρκεια, τη συντρέχουσα φαρμακευτική αγωγή με αναστολέα ACE για την καρδιακή ανεπάρκεια, την αιμοδιάλυση, τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, τη μεταμόσχευση νεφρών, την υπόταση, την αναισθησία και τις χειρουργικές επεμβάσεις, τη στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό και την υπερκαλιαιμία. Σύμφωνα με τα ως άνω αναφερόμενα, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν candesartan ενδέχεται να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία.

Επομένως, συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα ενώ δεν ενδείκνυται ο συνδυασμός του candesartan με αναστολέα ACE ή καλιοσυντηρητικό διουρητικό παρά μόνο κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης των δυνητικών οφελών και κινδύνων.

### **Τμήμα 4.6 – Κύηση και γαλουχία**

Με βάση τις υποβληθείσες πληροφορίες, η CHMP επικύρωσε το εναρμονισμένο κείμενο για τους ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II (AIIA) ως τη βασική προειδοποίηση, όπως διαμορφώθηκε από την ομάδα εργασίας της CHMP για τη φαρμακοεπαγρύπνηση για όλους τους ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II: δεν συνιστάται η χρήση των AIIA κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, ενώ αντενδείκνυται η χρήση τους κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο.

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

Η CHMP έκρινε πειστική την επίδραση του φαρμάκου στην ικανότητα οδήγησης βάσει της φαρμακολογικής του δράσης και, κατά συνέπεια, το συγκεκριμένο τμήμα εναρμονίστηκε ώστε να αναφέρεται το ενδεχόμενο εμφάνισης ναυτίας και κόπωσης.

#### **Τμήμα 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η CHMP έκρινε ότι οι πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια για την υπέρταση και τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) πρέπει να παρουσιαστούν ξεχωριστά. Συμπεριλήφθηκε πρόσθετη διατύπωση για το διαχωρισμό των ευρημάτων από το πρόγραμμα CHARM σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που κατέδειξε ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνότερες σε άτομα που έλαβαν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης (RAS). Στο υποτίμημα για τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, και σύμφωνα με τις οδηγίες για την ΠΧΠ (Σεπτέμβριος 2009), η συχνότητα «πολύ σπάνιες» αντικαταστάθηκε με τη συχνότητα «μη γνωστές», λαμβάνοντας υπόψη ότι για τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί.

#### **Τμήμα 4.9 - Υπερδοσολογία**

Οι συμπτωματικές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας και οι συστάσεις για την ενδεχόμενη αντιμετώπισή της συμπεριλήφθησαν στο τμήμα αυτό.

#### **Τμήμα 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Το συγκεκριμένο τμήμα μειώθηκε σε έκταση και εναρμονίστηκε λαμβάνοντας υπόψη την ισχύουσα επιστημονική γνώση και τις συζητήσεις για άλλα τμήματα της ΠΧΠ. Ειδικότερα, εξετάστηκαν οι ενημερώσεις σχετικά με την ενδεχόμενη αύξηση της δόσης έως τα 32 mg, την αυξημένη αντιυπερτασική επίδραση όταν το candesartan χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως υδροχλωροθειαζίδη και αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (CCB), π.χ. αμλοδιπίνη ή φελοδιπίνη. Εναρμονίστηκε, επίσης, η παρουσίαση των αποτελεσμάτων μιας μελέτης για την υπέρταση στους ηλικιωμένους.

Σχετικά με την καρδιακή ανεπάρκεια, εναρμονίστηκε η παρουσίαση των αποτελεσμάτων του προγράμματος CHARM.

Άλλα τμήματα της ΠΧΠ εναρμονίστηκαν καταλλήλως.

#### **Φύλλο οδηγιών χρήσης και επισήμανση**

Οι αλλαγές στην ΠΧΠ λήφθηκαν δεόντως υπόψη στις τροποποιήσεις του φύλλου οδηγιών χρήσης και της επισήμανσης.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την αξιολόγηση της πρότασης και των αποκρίσεων του ΚΑΚ και κατόπιν των συζητήσεων της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τα εναρμονισμένα έγγραφα των πληροφοριών του προϊόντος για το Atacand και τις σχετικές ονομασίες. Ειδικότερα, εναρμονίστηκαν οι ενδείξεις και οι σχετικές συστάσεις δοσολογίας, οι αντενδείξεις και οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Atacand είναι ευνοϊκή και τα έγγραφα εναρμόνισης των πληροφοριών του προϊόντος αποδεκτά.

## **ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης,
  - η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,
- η CHMP εισηγήθηκε για το Atacand και τις σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα III.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 2 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 4 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 8 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 16 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 32 mg δισκία

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Atacand ενδείκνυται για τη:

- Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.
- Θεραπεία ενήλικων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 40\%$ ) ως προσθήκη σε θεραπεία με αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης ( $\alpha$ -MEA) ή σε ασθενείς με δυσανεξία στους  $\alpha$ -MEA (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία στην υπέρταση

Η συνιστώμενη αρχική δόση και η συνήθης δόση συντήρησης του Atacand είναι 8 mg μια φορά ημερησίως. Το μεγαλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μέσα σε τέσσερις εβδομάδες. Σε ορισμένους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 16 mg μια φορά ημερησίως και στην μέγιστη δόση των 32 mg μια φορά ημερησίως. Η θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης του ασθενή. Το Atacand μπορεί επίσης να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Έχει αποδειχθεί ότι προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης έχει προσθετικά αντιυπερτασικά αποτελέσματα με ποικιλία δόσεων Atacand.

#### *Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

#### *Ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου*

Αρχική δόση των 4 mg θα πρέπει να εξετάζεται για τους ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υπότασης, όπως είναι οι ασθενείς με πιθανή μείωση του ενδοαγγειακού όγκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η δόση έναρξης της θεραπείας για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων

των ασθενών σε αιμοδιύλιση είναι 4 mg. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από ασθενείς με πολύ σοβαρή ή τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία ( $Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$ ) (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Συνιστάται αρχική δόση των 4 mg μια φορά ημερησίως σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση. Το Atacand αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και/ή χολόσταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2).

#### *Μαύροι ασθενείς*

Η αντιυπερτασική δράση του candesartan είναι λιγότερο έντονη σε μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με τους ασθενείς των άλλων φυλών. Συνεπώς, μπορεί να χρειάζεται συχνότερα τιτλοποίηση προς μεγαλύτερη δόση του Atacand και χορήγηση συμπληρωματικής θεραπείας για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς της μαύρης φυλής σε σύγκριση με ασθενείς των άλλων φυλών (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### Δοσολογία στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση του Atacand είναι 4 mg μια φορά ημερησίως. Ρύθμιση της δόσης προς μεγαλύτερες δόσεις έως τη δόση-στόχο των 32 mg (μέγιστη δόση) ή έως τη μεγαλύτερη ανεκτή δόση επιτυγχάνεται με διπλασιασμό της δόσης σε διαστήματα τουλάχιστον 2 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αξιολόγηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να περιλαμβάνει πάντα εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης παρακολούθησης της κρεατινίνης του ορού και του καλίου. Το Atacand μπορεί να συγχωρηγηθεί με άλλες θεραπείες για καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA, β-αποκλειστών, διουρητικών και δακτυλίτιδας ή συνδυασμών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα MEA, ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού (π.χ. σπειρονολακτόνη) και Atacand δε συνιστάται και πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του δυνητικού οφέλους και του κινδύνου (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου ή νεφρική δυσλειτουργία ή ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Atacand σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί για τη θεραπεία της υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Μέθοδος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Atacand πρέπει να λαμβάνεται μία φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Η βιοδιαθεσιμότητα του candesartan δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο candesartan cilexetil ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και/ή χολόσταση.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Όπως με άλλους παράγοντες που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, μεταβολές στην νεφρική λειτουργία είναι πιθανώς αναμενόμενες σε νεφροπαθείς ασθενείς που

λαμβάνουν Atacand.

Όταν το Atacand χορηγείται σε υπερτασικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με πολύ σοβαρή ή τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία ( $Cl_{\text{creatinine}} < 15 \text{ ml/min}$ ). Σε αυτούς τους ασθενείς η ρύθμιση της δόσης του Atacand πρέπει να γίνεται με προσοχή και συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να περιλαμβάνει περιοδικούς ελέγχους της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, και στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Κατά την περίοδο της ρύθμισης της δόσης του Atacand, συνιστάται παρακολούθηση της κρεατινίνης και του καλίου του ορού. Οι κλινικές μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν συμπεριέλαβαν ασθενείς με κρεατινίνη ορού  $> 265 \mu\text{mol/l}$  ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

#### Συγχορήγηση με α-MEA στην καρδιακή ανεπάρκεια

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα νεφρικής δυσλειτουργίας και υπερκαλιαιμίας, μπορεί να αυξηθεί όταν το Atacand χορηγείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα MEA (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς που λαμβάνουν μια τέτοια θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και με προσοχή.

#### Αιμοδιύλιση

Κατά την διάρκεια της αιμοδιύλισης η αρτηριακή πίεση μπορεί να παρουσιάσει ιδιαίτερη ευαισθησία στην αναστολή των υποδοχέων  $AT_1$ , ως αποτέλεσμα του μειωμένου όγκου πλάσματος και της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Συνεπώς, σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση, η ρύθμιση της δόσης του Atacand πρέπει να γίνεται με προσοχή και συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

#### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

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

#### Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση Atacand σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

#### Υπόταση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atacand ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρατηρηθεί υπόταση. Αυτό μπορεί επίσης να συμβεί σε υπερτασικούς ασθενείς με μείωση του ενδοαγγειακού όγκου, όπως αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών. Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται με προσοχή και να επιχειρείται διόρθωση της υποογκαιμίας.

#### Αναισθησία και χειρουργικές επεμβάσεις

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

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

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

#### Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται στα αντιυπερτασικά



φάρμακα που δρουν ανασταλτικά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται η χρήση του Atacand σε αυτόν τον πληθυσμό.

#### Υπερκαλιαιμία

Ταυτόχρονη χορήγηση του Atacand με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα μαγειρικού άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (π.χ. ηπαρίνη) ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα σε υπερτασικούς ασθενείς. Παρακολούθηση του καλίου πρέπει να γίνεται ανάλογα με την περίπτωση.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν Atacand μπορεί να παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία. Συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου στο πλάσμα. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, καλιοσυντηρητικού διουρητικού (π.χ. σπείρονολακτόνη) και Atacand δε συνιστάται και πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του δυνητικού οφέλους και του κινδύνου.

#### Γενικά

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

Η αντιυπερτασική δράση του candesartan μπορεί να ενισχυθεί από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητα να χαμηλώνουν την αρτηριακή πίεση, είτε αν συνταγογραφηθούν ως αντιυπερτασικά είτε για άλλες ενδείξεις.

Το Atacand περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Δεν πρέπει να αρχίζει θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II θεωρείται ουσιώδης, οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μετατάσσονται σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστωθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, αν κρίνεται κατάλληλο, να ξεκινάει εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

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

Στις ουσίες που έχουν μελετηθεί σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες περιλαμβάνονται η υδροχλωροθειαζίδη, η βαρφαρίνη, η διγοξίνη, τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (π.χ. αιθινυλοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη), η γλιβενκλαμίδα, η νιφεδιπίνη και η εναλαπρίλη. Δεν έχουν διαπιστωθεί κλινικώς σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων μαγειρικού άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την παρακολούθηση του καλίου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στο πλάσμα και της τοξικότητας

κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς MEA. Παρόμοια δράση μπορεί να παρατηρηθεί με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Δε συνιστάται η χρήση candesartan μαζί με λίθιο. Εάν ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, συνιστάται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων του λιθίου στο πλάσμα.

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

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

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Η χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά την έκθεση σε αναστολείς του MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν ήταν καθοριστικά. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μία μικρή αύξηση του κινδύνου. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II, μπορεί να υπάρχουν παρόμοιοι κίνδυνοι για αυτήν την τάξη φαρμάκων. Ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μετατάσσονται σε εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία για την οποία έχει αποδειχθεί το προφίλ ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης θεωρείται ουσιώδης. Εάν επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη, η θεραπεία με αναστολείς του MEA πρέπει να διακοπεί άμεσα και, ενδεχομένως, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στους ανθρώπους (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε περίπτωση έκθεσης σε ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

##### Γαλουχία

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την χρήση του Atacand κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το Atacand δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ειδικά κατά τη γαλουχία νεογνού ή πρόωρου βρέφους.

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

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του candesartan στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να

παρατηρηθεί ζάλη ή κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atacand.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Θεραπεία της υπέρτασης

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και παροδικές. Συνολικά, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών δεν φάνηκε να έχει σχέση με τη δόση ή την ηλικία. Οι περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας εξ' αιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών με το candesartan cilexetil (3,1%) ήταν ανάλογες με αυτές του placebo (3, 2%).

Κατά την ανάλυση δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς τα ανεπιθύμητα συμβάντα με το candesartan cilexetil, ορίστηκαν βάσει συχνότητας εμφάνισης του ανεπιθύμητου συμβάντος με το candesartan cilexetil κατά τουλάχιστον 1% μεγαλύτερης από την συχνότητα εμφάνισης που παρατηρείται με το εικονικό φάρμακο. Με αυτόν τον ορισμό, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ζάλη/ίλιγγος, κεφαλαλγία και λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται στους πίνακες της παραγράφου 4.8 είναι: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα                                       | Συχνότητα    | Ανεπιθύμητη ενέργεια                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                       | Συχνές       | Λοίμωξη του αναπνευστικού                                                                                 |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος         | Πολύ σπάνιες | Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία                                                          |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                       | Πολύ σπάνιες | Υπερκαλιαιμία, υπερνατρίαζ                                                                                |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                               | Συχνές       | Ζάλη/ίλιγγος, κεφαλαλγία                                                                                  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                    | Πολύ σπάνιες | Ναυτία                                                                                                    |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                          | Πολύ σπάνιες | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή ηπατίτιδα                                    |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                  | Πολύ σπάνιες | Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός                                                                  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Πολύ σπάνιες | Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία                                                                             |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                     | Πολύ σπάνιες | Νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας σε επίνους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4) |

##### Εργαστηριακά ευρήματα

Γενικά, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις του Atacand στις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους. Όπως και με άλλους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, έχουν παρατηρηθεί μικρές μειώσεις της τιμής της αιμοσφαιρίνης. Για τους ασθενείς που παίρνουν Atacand συνήθως δεν είναι απαραίτητοι οι έλεγχοι ρουτίνας των εργαστηριακών παραμέτρων. Εν τούτοις, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης στο πλάσμα.

##### Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Atacand σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν σε συμφωνία με τις φαρμακολογικές επιδράσεις του φαρμάκου και την κατάσταση της υγείας του ασθενή. Στο κλινικό πρόγραμμα CHARM που συνέκρινε το Atacand σε δόσεις έως 32 mg (n=3.803) με εικονικό φάρμακο (n=3.796) 21% των ασθενών της ομάδας του candesartan cilexetil και 16,1% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου διέκοψε τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων συμβάντων. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία.

Αυτά τα συμβάματα ήταν πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών, διαβητικούς ή άτομα που λάμβαναν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, συγκεκριμένα αναστολέα του MEA και/ή σπειρονολακτόνη.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα                                       | Συχνότητα    | Ανεπιθύμητη ενέργεια                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος         | Πολύ σπάνιες | Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία                                                             |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                       | Συχνές       | Υπερκαλιαιμία                                                                                                |
|                                                                  | Πολύ σπάνιες | Υπονατρία                                                                                                    |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                               | Πολύ σπάνιες | Ζάλη, κεφαλαλγία                                                                                             |
| Αγγειακές διαταραχές                                             | Συχνές       | Υπόταση                                                                                                      |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                    | Πολύ σπάνιες | Ναυτία                                                                                                       |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                          | Πολύ σπάνιες | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή ηπατίτιδα                                       |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                  | Πολύ σπάνιες | Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός                                                                     |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Πολύ σπάνιες | Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία                                                                                |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                     | Συχνές       | Νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας σε επιρρεπείς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4) |

#### *Εργαστηριακά ευρήματα*

Η υπερκαλιαιμία και η νεφρική δυσλειτουργία είναι συχνές σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται Atacand για την ένδειξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων κρεατινίνης και καλίου στον ορό (βλέπε παράγραφο 4.4).

## 4.9 Υπερδοσολογία

#### Συμπτώματα

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

#### Αντιμετώπιση

Εάν εμφανιστούν συμπτώματα υπότασης, πρέπει να εφαρμοστεί συμπτωματική αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται ύπτιος με τα πόδια σε υψηλότερο επίπεδο. Επί ανεπαρκούς αποτελέσματος, πρέπει να αυξηθεί ο όγκος του πλάσματος, π.χ. με την έγχυση ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Αν τα προαναφερόμενα μέτρα δεν είναι

επαρκή, μπορεί να δοθούν συμπαθητικομιμητικά φάρμακα.  
Το candesartan δεν αποβάλλεται με την αιμοκάθαρση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, απλοί, κωδικός ATC C09CA06

Η αγγειοτασίνη II είναι η κύρια αγγειοδραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων καρδιαγγειακών διαταραχών. Παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεση της υπέρτροφιας και βλάβης των τελικών οργάνων - στόχων της υπέρτασης. Οι κύριες φυσιολογικές δράσεις της αγγειοτασίνης II, όπως αγγειοσύσπαση, διέγερση παραγωγής αλδοστερόνης, ρύθμιση της ομοιοστασίας άλατος/ύδατος και διέγερση της αύξησης των κυττάρων, πραγματοποιούνται μέσω των υποδοχέων τύπου 1 (AT<sub>1</sub>).

Το candesartan cilexetil είναι ένα προφάρμακο κατάλληλο για από του στόματος χορήγηση. Μετατρέπεται ταχέως στη δραστική ουσία, candesartan, με υδρόλυση του εστέρα κατά τη διάρκεια της απορρόφησης από το γαστρεντερικό σωλήνα. Το candesartan είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων AT<sub>1</sub> της αγγειοτασίνης II, με ισχυρή σύνδεση και βραδεία αποδέσμευση από τον υποδοχέα. Δεν έχει δράση διεγέρτη.

Το candesartan δεν αναστέλλει το MEA, το οποίο ένζυμο μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II και διασπά την βραδυκινίνη. Δεν υπάρχει καμία δράση στο MEA ούτε ενίσχυση της δράσης της βραδυκινίνης ή της ουσίας P. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που συγκρίθηκε το candesartan με αναστολείς του MEA, η συχνότητα εμφάνισης βήχα ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έπαιρναν candesartan cilexetil. Το candesartan δεν συνδέεται, ούτε αποκλείει άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή διαύλους ιόντων, που είναι γνωστό ότι παίζουν κάποιο σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος. Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων AT<sub>1</sub>, της αγγειοτασίνης II έχει σαν αποτέλεσμα δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων της ρενίνης, της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II και μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα.

#### Υπέρταση

Στην υπέρταση, το candesartan προκαλεί δοσοεξαρτώμενη, μακράς διάρκειας μείωση της αρτηριακής πίεσης του αίματος. Η αντιυπερτασική του δράση οφείλεται στη μείωση των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων, χωρίς αντανάκλαστική αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για σοβαρή ή υπερβολικού βαθμού υπόταση "πρώτης δόσης" ή φαινόμενο rebound μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Μετά από χορήγηση μιας μεμονωμένης δόσης candesartan cilexetil, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης παρατηρείται κατά κανόνα εντός 2 ωρών. Με την συνεχιζόμενη θεραπεία, η μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης, επιτυγχάνεται γενικά, με κάθε δοσολογικό σχήμα, εντός τεσσάρων εβδομάδων και διατηρείται σ' όλη τη διάρκεια της μακρόχρονης χορήγησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης, το μέσο επιπρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα από την αύξηση της δόσης από 16 mg σε 32 mg μια φορά ημερησίως ήταν μικρό. Λαμβάνοντας υπόψη την διαφορά ανταπόκρισης από άτομο σε άτομο, σε κάποιους ασθενείς αναμένεται αποτέλεσμα μεγαλύτερο του μέσου όρου. Το candesartan cilexetil χορηγούμενο μία φορά ημερησίως εξασφαλίζει αποτελεσματική και ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης για διάστημα 24 ωρών με μικρή διαφορά μεταξύ του μέγιστου και ελάχιστου αποτελέσματος μεταξύ των δόσεων. Η αντιυπερτασική δράση και η ανεκτικότητα του candesartan και του losartan συγκρίθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες σε σύνολο 1.268 ασθενών με ήπια έως μέτρια υπέρταση. Η ελάχιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολική/διαστολική) ήταν 13,1/10,5 mmHg με το candesartan cilexetil 32 mg χορηγούμενο μια φορά ημερησίως και 10,0/8,7 mmHg με το μετά καλίου άλας του losartan 100 mg χορηγούμενο μία φορά ημερησίως (διαφορά στην μείωση της αρτηριακής πίεσης 3,1/1,8 mmHg,

$p<0,0001/p<0,0001$ ).

Όταν το candesartan cilexetil χορηγείται μαζί με υδροχλωροθειαζίδη, η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική. Παρατηρείται, επίσης, αύξηση της αντιυπερτασικής δράσης όταν το candesartan cilexetil συνδυάζεται με αμλοδιπίνη ή φελοδιπίνη.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης έχουν λιγότερο έντονη αντιυπερτασική δράση σε ασθενείς της μαύρης φυλής (πληθυσμός με συνήθως χαμηλά επίπεδα ρενίνης) σε σύγκριση με τους ασθενείς των άλλων φυλών. Το ίδιο συμβαίνει και με το candesartan. Σε μια ανοικτή μελέτη κλινικής εμπειρίας σε 5.156 ασθενείς με διαστολική υπέρταση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη θεραπεία με candesartan ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς της μαύρης φυλής από ό,τι σε ασθενείς των άλλων φυλών (14,4/10,3 mmHg vs 19,0/12,7 mmHg,  $p<0,0001/p<0,0001$ ).

Το candesartan αυξάνει τη νεφρική αιματική ροή και διατηρεί ή αυξάνει το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης, ενώ οι νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις και το κλάσμα διήθησης μειώνονται. Σε μια κλινική μελέτη διάρκειας 3 μηνών σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η αντιυπερτασική αγωγή με candesartan cilexetil μείωσε την απέκκριση πρωτεϊνών από τα ούρα (μέση αναλογία πρωτεΐνης/κρεατινίνης 30%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 15-42%). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του candesartan στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η επίδραση του candesartan cilexetil σε δόσεις 8-16 mg (μέση δόση 12 mg) εφάπαξ ημερησίως, στην νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε 4937 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 70-89 ετών, 21% ηλικίας 80 ετών ή και μεγαλύτερης) με ήπια έως μέτρια υπέρταση, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 3,7 έτη (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Οι ασθενείς έλαβαν candesartan cilexetil ή εικονικό φάρμακο μαζί με άλλη αντιυπερτασική θεραπεία, που προστέθηκε όταν ήταν αναγκαίο. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε από 166/90 σε 145/80 mmHg στην ομάδα του candesartan και από 167/90 σε 149/82 mmHg στην ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο, μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα (θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου). Υπήρξαν 26,7 περιστατικά ανά 1000 έτη-ασθένειας (patient-years) στην ομάδα του candesartan cilexetil σε σύγκριση με 30,0 περιστατικά ανά 1000 έτη-ασθένειας (patient-years) στην ομάδα ελέγχου (σχετικός κίνδυνος 0.89%, 95% CI 0.75 έως 1.06,  $p=0.19$ ).

### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η θεραπεία με το candesartan cilexetil μειώνει τη θνησιμότητα, μειώνει τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και βελτιώνει τα συμπτώματα σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας όπως αποδεικνύεται από το κλινικό πρόγραμμα Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Αυτό το διπλά-τυφλό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο, κλινικό πρόγραμμα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II-IV κατά NYHA αποτελείτο από τρεις ξεχωριστές μελέτες: CHARM - Alternative (Εναλλακτική αγωγή) (n=2.028) σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 40\%$  που δεν έλαβαν αναστολέα MEA λόγω δυσανεξίας (κυρίως εξαιτίας του βήχα, 72%), CHARM-Added (Προστιθέμενη αγωγή) (n=2.548) σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 40\%$  που έλαβαν αναστολέα MEA και την CHARM-Preserved (Διατηρημένη λειτουργία αριστερής κοιλίας) (n=3.023) σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης  $>40\%$ . Ασθενείς σε βέλτιστη θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή candesartan cilexetil (με ρύθμιση της δόσης από 4 mg ή 8 mg μια φορά ημερησίως σε 32 mg μία φορά ημερησίως ή έως τη μέγιστη ανεκτή δόση, μέση δόση 24 mg) και παρακολούθηθηκαν για μια μέση διάρκεια 37,7 μήνες. Μετά από 6 μήνες θεραπείας το 63% των ασθενών που εξακολουθούσε να λαμβάνει candesartan cilexetil (89%) ελάμβανε τη δόση-στόχο των 32 mg.

Στην CHARM-Alternative το σύνθετο τελικό σημείο, θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή πρώτη

νοσηλεία λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, μειώθηκε σημαντικά με το candesartan σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,77 (95%CI: 0,67-0,89,  $p<0,001$ ). Αυτό αντιστοιχεί σε μια μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 23%. Από τους ασθενείς υπό candesartan 33,0% (95%CI: 30,1-36,0) και από τους ασθενείς υπό το εικονικό φάρμακο 40,0% (95%CI: 37,0-43,1) υπήρξε απόλυτη διαφορά 7,0% (95%CI: 11,2-2,8) όσον αφορά το τελικό σημείο. Δεκατέσσερις ασθενείς χρειάστηκε να λάβουν θεραπεία για όλη τη διάρκεια της μελέτης, ώστε να προληφθεί ένας θάνατος από καρδιαγγειακή αιτιολογία ή νοσηλεία για θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας ενός ασθενούς. Το σύνθετο τελικό σημείο, θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας ή η πρώτη νοσηλεία λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, μειώθηκε επίσης σημαντικά με το candesartan αναλογία σχετικού κινδύνου 0,80 (95%CI: 0,70-0,92,  $p=0,001$ ). Από τους ασθενείς υπό candesartan 36,6% (95%CI: 33,7-39,7) και από τους ασθενείς υπό το εικονικό φάρμακο 42,7% (95%CI: 39,6-45,8) υπήρξε απόλυτη διαφορά 6,0% (95%CI: 10,3-1,8) όσον αφορά αυτό το τελικό σημείο. Και οι δύο παράμετροι του σύνθετου τελικού σημείου, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα (νοσηλεία λόγω της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας) συντελούν στα θετικά αποτελέσματα του candesartan. Η θεραπεία με candesartan cilexetil επέφερε βελτίωση της κατηγορίας κατά NYHA ( $p=0,008$ ).

Στην CHARM-Added το σύνθετο τελικό σημείο, θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή πρώτη νοσηλεία λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, μειώθηκε σημαντικά με το candesartan σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,85, (95%CI: 0,75-0,96,  $p=0,011$ ). Αυτό αντιστοιχεί σε σχετική μείωση του κινδύνου 15%. Από τους ασθενείς υπό candesartan 37,9% (95%CI: 35,2-40,6) και από τους ασθενείς υπό το εικονικό φάρμακο 42,3% (95%CI: 39,6-45,1) υπήρξε απόλυτη διαφορά 4,4% (95%CI: 8,2-0,6) όσον αφορά το τελικό αυτό. Είκοσι τρεις ασθενείς χρειάστηκε να λάβουν θεραπεία για όλη τη διάρκεια της μελέτης, ώστε να προληφθεί ένας θάνατος από καρδιαγγειακή αιτιολογία ή νοσηλεία για θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας ενός ασθενούς. Το σύνθετο τελικό σημείο, θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας ή η πρώτη νοσηλεία λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, μειώθηκε επίσης σημαντικά με το candesartan, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,87 (95%CI: 0,78-0,98,  $p=0,021$ ). Από τους ασθενείς υπό candesartan 42,2% (95%CI: 39,5-45,0) και από τους ασθενείς υπό το εικονικό φάρμακο 46,1% (95%CI: 43,4-48,9) υπήρξε απόλυτη διαφορά 3,9% (95%CI: 7,8-0,1). όσον αφορά το τελικό αυτό. Και οι δύο παράμετροι του σύνθετου τελικού σημείου, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα, συντελούν στα θετικά αποτελέσματα του candesartan. Η θεραπεία με candesartan cilexetil επέφερε βελτίωση της κατηγορίας κατά NYHA ( $p=0,020$ ).

Στην CHARM-Preserved το σύνθετο τελικό σημείο, θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή πρώτη νοσηλεία λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας δεν μειώθηκε στατιστικώς σημαντικά, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,89 (95%CI: 0,77-1,03,  $p=0,118$ ).

Η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας δεν ήταν στατιστικώς σημαντική, όταν εξετάστηκε σε κάθε μία από τις τρεις υπομελέτες του κλινικού προγράμματος CHARM. Εντούτοις, η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας αξιολογήθηκε επίσης στο σύνολο των ασθενών από τις CHARM-Alternative και CHARM-Added, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,88 (95%CI: 0,79-0,98,  $p=0,018$ ) καθώς και από τις τρεις υπομελέτες, αναλογία σχετικού κινδύνου 0,91 (95%CI: 0,83-1,00,  $p=0,055$ ).

Η ευεργετική δράση του candesartan ήταν σταθερή, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο και συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Το candesartan ήταν επίσης αποτελεσματικό σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχρόνως β-αποκλειστές και αναστολείς MEA, και το όφελος επετεύχθη είτε οι ασθενείς ελάμβαναν αναστολείς MEA στις δόσεις που συστήνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, είτε όχι.

Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 40\%$ ), το candesartan ελαττώνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και την πίεση εσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, ενισχύει τη δράση της ρενίνης στο πλάσμα, αυξάνει τη συγκέντρωση της αγγειοτασίνης II και μειώνει τα επίπεδα της αλδοστερόνης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση και κατανομή

Μετά την από του στόματος χορήγηση το candesartan cilexetil μετατρέπεται στην δραστική ουσία candesartan. Μετά από τη λήψη πόσιμου διαλύματος candesartan cilexetil η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του candesartan είναι περίπου 40%. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα του candesartan υπό την μορφή δισκίων συγκριτικά με το πόσιμο διάλυμα είναι περίπου 34%, με πολύ μικρή μεταβλητότητα. Συνεπώς, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του δισκίου εκτιμάται 14%. Η μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) στον ορό επιτυγχάνεται 3-4 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Οι συγκεντρώσεις του candesartan στον ορό αυξάνουν γραμμικά με την αύξηση των δόσεων εντός του θεραπευτικού εύρους. Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη φαρμακοκινητική του candesartan που να σχετίζονται με το γένος (φύλο). Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων του candesartan στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο (AUC) δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή.

Το candesartan συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περισσότερο από 99%). Ο φαινομενικός όγκος κατανομής του candesartan είναι 0,1-1/kg.

Η βιοδιαθεσιμότητα του candesartan δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

#### Βιομετασχηματισμός και απομάκρυνση

Το candesartan αποβάλλεται αμετάβλητο κυρίως με τα ούρα και τη χολή και σε μικρό μόνο ποσοστό αποβάλλεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού (CYP2C9). Υπάρχουσες μελέτες αλληλεπίδρασης δεν δείχνουν κάποια δράση στα CYP2C9 και CYP3A4. Σύμφωνα με *in vitro* δεδομένα, δεν αναμένεται να παρατηρηθεί *in vivo* αλληλεπίδραση με δραστικές ουσίες των οποίων ο μεταβολισμός εξαρτάται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4. Ο τελικός χρόνος ημιζωής του candesartan είναι περίπου 9 ώρες. Δεν υπάρχει συσσώρευση του φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση.

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

#### Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές ομάδες πληθυσμού

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

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

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

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

Κατά την χορήγηση συνήθων κλινικά δόσεων δεν υπήρξε ένδειξη συστηματικής τοξικότητας ή



τοξικότητας στα όργανα στόχους. Σε προ κλινικές μελέτες για την ασφάλεια που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα (ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους), το candesartan χορηγούμενο σε υψηλές δόσεις παρουσίασε τις ακόλουθες επιδράσεις στους νεφρούς και στα χαρακτηριστικά των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το candesartan προκάλεσε μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη). Η επίδραση του candesartan στους νεφρούς (όπως διάμεσος νεφρίτις, διάταση σωληναρίων, βασηοφιλική απεικόνιση των κυττάρων των ουροφόρων σωληναρίων, αύξηση των συγκεντρώσεων ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) μπορεί να είναι επακόλουθο της υποτασικής δράσης, που οδηγεί σε μεταβολές της νεφρικής αιμάτωσης. Επιπλέον, το candesartan προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές θεωρείται ότι προκλήθηκαν από την φαρμακολογική δράση του candesartan. Η υπερπλασία/υπερτροφία των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής δεν φαίνεται να είναι κλινικής σημασίας, όταν το candesartan χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο.

Σε προχωρημένη εγκυμοσύνη έχει παρατηρηθεί εμβρυοτοξικότητα (βλέπε παράγραφο 4.6).

Στοιχεία από *in vitro* και *in vivo* μελέτες μεταλλαξογένεσης δείχνουν ότι το candesartan δεν ασκεί μεταλλαξογόνο δράση ή επίταση των διεργασιών μίτωσης, κατά την κλινική χρήση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις καρκινογένεσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.2 Ασυμβατότητες**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης < και άλλος χειρισμός>**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα {του Κράτους Μέλους/Εθνικού Οργανισμού}

## **ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ/ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ/ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 2 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 4 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 8 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 16 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 32 mg δισκία

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

candesartan cilexetil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**Μη Διάτρητο φύλλο, Διάτρητο φύλλο**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 2 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 4 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 8 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 16 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 32 mg δισκία

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

candesartan cilexetil

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**Μη Διάρρητο ημερολογιακό φύλλο (7, 14, 28, 56 και 98 δισκία)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 2 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 4 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 8 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 16 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 32 mg δισκία

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

candesartan cilexetil

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευ Τρι Τετ Πέμ Παρ Σαβ Κυρ

## **ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 2 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 4 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 8 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 16 mg δισκία  
Atacand και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 32 mg δισκία

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

candesartan cilexetil

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

- 1 Τι είναι το Atacand και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Atacand
- 3 Πώς να πάρετε το Atacand
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Atacand
- 6 Λοιπές πληροφορίες

### 1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ATACAND ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το φάρμακο σας ονομάζεται Atacand. Η δραστική ουσία είναι το candesartan cilexetil. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II. Δρα κάνοντας τα αιμοφόρα σας αγγεία να χαλαρώσουν και να διευρυνθούν. Αυτό βοηθάει να μειωθεί η αρτηριακή σας πίεση. Επίσης κάνει πιο εύκολη την άντληση αίματος από την καρδιά σε όλα τα μέρη του σώματος.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για:

- τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρτασης) σε ενήλικους ασθενείς.
- τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη λειτουργία του καρδιακού μυ, ως προσθήκη σε θεραπεία με αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (α-MEA) ή όταν οι α-MEA δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν (οι α-MEA είναι μια ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας).

### 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ATACAND

**Μην πάρετε το Atacand**

- εάν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στο candesartan cilexetil ή σε κάποιο άλλο από τα συστατικά του Atacand (βλέπε παράγραφο 6).
- εάν είστε παραπάνω από 3 μηνών έγκυος (είναι επίσης καλύτερο να αποφύγετε το Atacand την πρώτη περίοδο της εγκυμοσύνης – βλέπε παράγραφο κύηση).
- έχετε σοβαρή ηπατοπάθεια ή απόφραξη του χοληφόρου (ένα πρόβλημα με την παροχέτευση της χολής από την χοληδόχο κύστη σας).

Αν δεν είσθε βέβαιος αν αυτό ισχύει για σας, παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε Atacand.

### **Προσέξτε ιδιαίτερα με το Atacand**

Προτού πάρετε ή ενόσω παίρνετε το Atacand, ενημερώστε το γιατρό σας:

- εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα, ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα ή αν κάνετε αιμοκάθαρση.
- εάν πρόσφατα υποβλήθήκατε σε μεταμόσχευση νεφρού.
- εάν κάνετε εμετό, πρόσφατα κάνατε έντονα εμετό ή έχετε διάρροια.
- εάν έχετε μια πάθηση των επινεφριδίων που ονομάζεται σύνδρομο του Conn (ονομάζεται επίσης πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός).
- εάν έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση
- εάν είχατε ποτέ εγκεφαλικό επεισόδιο
- πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Atacand δε συνιστάται για την πρώτη περίοδο της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε πάνω από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (βλέπε παράγραφο εγκυμοσύνη).

Ο ιατρός σας μπορεί να θέλει να σας βλέπει συχνότερα και να κάνει κάποιες εξετάσεις εάν έχετε κάποια από τα παραπάνω.

Αν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε το γιατρό ή τον οδοντογιατρό σας ότι παίρνετε το Atacand. Αυτό γίνεται επειδή το Atacand όταν συνδυάζεται με κάποια αναισθητικά μπορεί να προκαλέσει πτώση της αρτηριακής πίεσης.

### **Παιδιατρική χρήση**

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση Atacand σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 18 ετών). Ως εκ τούτου το Atacand δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά

### **Χρήση άλλων φαρμάκων**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Το Atacand μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο ορισμένα άλλα φάρμακα λειτουργούν και μερικά φάρμακα μπορεί να έχουν κάποια επίδραση στο Atacand. Αν χρησιμοποιείτε ορισμένα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να κάνει εξετάσεις αίματος από καιρού εις καιρό.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Άλλα φάρμακα τα οποία βοηθούν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, συμπεριλαμβανομένων των β-αποκλειστών, διαζοξίδη και αναστολέων του ΜΕΑ όπως είναι η εναλαπρίλη, η καπτοπρίλη, η λισινοπρίλη ή η ραμιπρίλη.
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) όπως είναι η ιβουπροφαίνη, η ναπροξένη, η δικλοφενάκη, η σελεκοξίμη, η ετορικοξίμη (φάρμακα που ανακουφίζουν από τον πόνο και τη φλεγμονή).
- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (αν παίρνετε περισσότερο από 3 g κάθε ημέρα) (φάρμακα που ανακουφίζουν από τον πόνο και τη φλεγμονή).
- Συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο (φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα).
- Ηπαρίνη (ένα φάρμακο για την αραιώση του αίματος).
- Διουρητικά σε μορφή δισκίου.
- Λίθιο (ένα φάρμακο για τα ψυχικά προβλήματα υγείας).

### **Λήψη του Atacand με τροφές και ποτά**

- Μπορείτε να παίρνετε το Atacand με ή χωρίς τροφή.
- Όταν σας συνταγογραφείται Atacand, συζητήστε με το γιατρό σας προτού καταναλώσετε αλκοόλ. Το αλκοόλ ενδέχεται να σας κάνει να αισθανθείτε τάση προς λιποθυμία ή ζάλη.

## **Κύηση και θηλασμός**

### Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας κανονικά θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε να παίρνετε Atacand πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος και θα σας συμβουλέψει να πάρετε κάποιο άλλο φάρμακο αντί του Atacand. Το Atacand δε συνιστάται για την πρώτη περίοδο της κύησης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε πάνω από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

### Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε να θηλάζετε. Το Atacand δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογνό ή αν γεννήθηκε πρόωρα.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Μερικοί άνθρωποι είναι δυνατόν να αισθανθούν κόπωση ή ζάλη όταν πάρουν το Atacand. Αν σας συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε ούτε να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε εργαλείο και μηχανές.

## **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Atacand**

Το Atacand περιέχει λακτόζη η οποία είναι μια μορφή σακχάρου. Αν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι δεν μπορείτε να ανεχθείτε ορισμένα σάκχαρα, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ ATACAND**

Πάντοτε να παίρνετε το Atacand αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Atacand κάθε ημέρα.

Μπορείτε να πάρετε το Atacand με ή χωρίς τροφή.

Να προσπαθήσετε να παίρνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.

Υψηλή αρτηριακή πίεση:

- Η συνήθης δόση Atacand είναι 8 mg μία φορά την ημέρα, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει την δόση στα 16 mg μία φορά την ημέρα και περαιτέρω μέχρι και 32 mg μία φορά την ημέρα ανάλογα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης.
- Σε ορισμένους ασθενείς, όπως εκείνοι με ηπατικά προβλήματα, νεφρικά προβλήματα ή εκείνοι που έχουν χάσει πρόσφατα σωματικά υγρά, π.χ. μέσω εμετού ή διάρροιας ή με τη χρήση διουρητικών δισκίων, ο γιατρός μπορεί να συνταγογραφήσει χαμηλότερη αρχική δόση.
- Ορισμένοι μαύροι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη απόκριση σε αυτόν τον τύπο φαρμάκου, όταν παρέχεται ως μονοθεραπεία, και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται μεγαλύτερη δόση.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

- Η συνήθης αρχική δόση του Atacand είναι 4 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σας διπλασιάζοντάς την κατά διαστήματα τουλάχιστον 2 εβδομάδων μέχρι και τα 32 mg μία φορά την ημέρα. Το Atacand μπορεί να ληφθεί μαζί με άλλα φάρμακα για την καρδιακή ανεπάρκεια, και ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια θεραπεία είναι κατάλληλη για σας.

## **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Atacand από την κανονική**

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Atacand από εκείνη που έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας, ζητήστε αμέσως τη συμβουλή ενός γιατρού ή φαρμακοποιού.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Atacand**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αντισταθμίσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Απλά πάρετε την επόμενη δόση όπως συνήθως.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Atacand**

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Atacand, η αρτηριακή σας πίεση μπορεί να αυξηθεί πάλι. Γι' αυτό μην σταματήσετε να παίρνετε το Atacand χωρίς πρώτα να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Atacand μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Είναι σημαντικό να γνωρίζετε ποιες μπορεί να είναι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Σταματήστε να παίρνετε Atacand και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν έχετε κάποια από τις ακόλουθες αλλεργικές αντιδράσεις:**

- δυσκολίες στην αναπνοή, με ή χωρίς οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του λάρυγγα.
- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του λάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην κατάποση.
- σοβαρή φαγούρα του δέρματος (με διογκωμένα οζίδια)

Το Atacand μπορεί να προκαλέσει μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων του αίματος. Η αντίστασή σας σε λοίμωξη μπορεί να μειωθεί και μπορεί να παρουσιάσετε μια κούραση, μία λοίμωξη ή έναν πυρετό. Εάν αυτό συμβεί επικοινωνήστε με τον ιατρό σας. Ο ιατρός σας ενδέχεται περιστασιακά να κάνει κάποιες εξετάσεις αίματος για να ελέγξει εάν το Atacand έχει κάποια επίδραση στο αίμα σας. (ακοκκιοκυττάρωση).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

### **Συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε 100 ασθενείς)**

- Αίσθημα ζάλης/περιστροφής.
- Κεφαλαλγία.
- Λοίμωξη του αναπνευστικού.
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση. Αυτό μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε λιποθυμία ή ζάλη.
- Αλλαγές στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων:
  - Αυξημένη ποσότητα καλίου στο αίμα σας, ειδικά αν ήδη έχετε προβλήματα νεφρών ή καρδιακή ανεπάρκεια. Εάν αυτό είναι σοβαρό μπορεί να νιώσετε κούραση, αδυναμία, μη κανονικό καρδιακό ρυθμό ή αίσθημα τρυπήματος από καρφίτσες ή βελόνες.
- Επίδραση στο πώς λειτουργούν τα νεφρά σας, ειδικά αν ήδη έχετε προβλήματα νεφρών ή καρδιακή ανεπάρκεια. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να προκύψει νεφρική ανεπάρκεια.

### **Πολύ σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερους από 1 σε 10.000 ασθενείς)**

- Οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα και/ή τον λαιμό.
- Μείωση στα ερυθρά ή τα λευκά κύτταρα του αίματος. Μπορεί να παρατηρήσετε μία κούραση, μία λοίμωξη ή πυρετό.
- Δερματικό εξάνθημα, οζώδες εξάνθημα (κυψέλη)
- Κνησμός.
- Πόνος στην πλάτη, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς.
- Αλλαγές στον τρόπο λειτουργίας του ήπατος σας, συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής του ήπατος (ηπατίτιδα). Μπορεί να παρατηρήσετε κούραση, κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών σας καθώς και συμπτώματα όπως της γρίπης.
- Ναυτία

- Αλλαγές στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων:
  - Μειωμένη ποσότητα νατρίου στο αίμα σας. Εάν αυτό είναι σοβαρό μπορεί να νιώσετε αδυναμία, έλλειψη ενέργειας, ή μυϊκές κράμπες.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## 5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ATACAND

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

- Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Atacand μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στη συσκευασία κυψέλης ή στη φιάλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Τι περιέχει το Atacand

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### Εμφάνιση του Atacand και περιεχόμενο της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (EOX) με τις ακόλουθες ονομασίες:>

| Κράτος Μέλος                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Αυστρία, Βέλγιο, Βουλγαρία, Κύπρος, Δημοκρατία της Τσεχίας, Δανία, Εσθονία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ισλανδία, Ιρλανδία, Λετονία, Λιθουανία, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Ολλανδία, Νορβηγία, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σλοβενία, Ισπανία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο | Atacand                              |
| Ιταλία                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ratacand                             |
| Σουηδία                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Racanda                              |

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]