

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inovum 20 mg/5 mg comprimate filmate
Inovum 40 mg/5 mg comprimate filmate
Inovum 40 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Inovum 20 mg/5 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat de Inovum conține olmesartan medoxomil 20 mg și amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină) 5 mg.

Inovum 40 mg/5 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat filmat de Inovum conține olmesartan medoxomil 40 mg și amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină) 5 mg.

Inovum 40 mg/10 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat filmat de Inovum conține olmesartan medoxomil 40 mg și amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină) 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Inovum 20 mg/5 mg comprimate filmate
Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, diametru 6 mm, marcate cu C73 pe una dintre fețe.

Inovum 40 mg/5 mg, comprimate filmate
Comprimate filmate rotunde de culoare crem, diametru 8 mm, marcate cu C75 pe una dintre fețe.

Inovum 40 mg/10 mg, comprimate filmate
Comprimate filmate rotunde de culoare roșu-brun, diametru 8 mm, marcate cu C77 pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Inovum este indicat la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil sau amlodipină, administrate în monoterapie (vezi pct. 4.2 și pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată de Inovum este de 1 comprimat pe zi.

Inovum 20 mg/5 mg se administrează la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil 20 mg sau amlodipină 5 mg, administrate în monoterapie.

Inovum 40 mg/5 mg se administrează la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Inovum 20 mg/5 mg.

Inovum 40 mg/10 mg se administrează la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Inovum 40 mg/5 mg.

Se recomandă o stabilire treptată a dozelor componentelor individuale, înainte de trecerea la combinația în doză fixă. În cazul în care este adecvat clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinația în doză fixă.

Pentru a facilita administrarea, pacienții tratați cu olmesartan medoxomil și amlodipină, sub formă de comprimate separate, pot fi trecuți la comprimatele de Inovum care conțin aceleași doze ale componentelor.

Inovum poate fi luat cu sau fără alimente.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)

În general, la persoanele vârstnice nu este necesară ajustarea dozei recomandate, dar creșterea dozei trebuie realizată cu precauție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Dacă în cursul stabilirii treptate a dozelor este necesară administrarea dozei maxime zilnice de 40 mg olmesartan medoxomil, tensiunea arterială trebuie monitorizată strict.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 20-60 ml/min), conform experienței limitate de administrare de doze mari la acest grup de pacienți, doza maximă de olmesartan medoxomil este de 20 mg olmesartan medoxomil o dată pe zi.

Utilizarea de Inovum la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min) nu este recomandată (vezi pct. 4.4, 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei.

Insuficiență hepatică

Inovum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată se recomandă o doză inițială de 10 mg olmesartan medoxomil zilnic iar doza maximă nu trebuie să depășească 20 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică care sunt tratați cu diuretice și/sau alte medicamente antihipertensive, se recomandă monitorizarea strictă a tensiunii arteriale și a funcției renale. Nu există experiență cu privire la utilizarea olmesartan medoxomil la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit la pacienții cu afecțiuni hepatice și nu s-a stabilit schema terapeutică. Ca

urmare, Inovum trebuie administrat cu precauție la acești pacienți. Nu a fost studiată farmacocinetica amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu cea mai mică doză, care ulterior poate fi crescută lent. Utilizarea Inovum la pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Inovum la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatul trebuie înghițit cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă). Comprimatul nu trebuie mestecat și trebuie administrat la aceeași oră, în fiecare zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Insuficiență hepatică severă și obstrucție biliară (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă a Inovum cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct.4.5 și 5.1).

Din cauza componentei amlodipină, Inovum este, de asemenea, contraindicat la pacienții cu:

- hipotensiune arterială severă
- șoc (inclusiv șoc cardiogen)
- obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoza aortică de grad mare)
- insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu hipovolemie sau depleție de sodiu

La pacienții cu depleție volumică și/sau de sodiu, determinată de tratament diuretic intensiv, regim alimentar cu restricție de sare, diaree sau vărsături, în special după administrarea primei doze, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Se recomandă corectarea acestui status înainte de administrarea de Inovum sau monitorizarea clinică strictă la inițierea tratamentului.

Alte afecțiuni care determină stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (adică pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boli renale subiacente, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care acționează asupra acestui sistem, cum sunt antagoniștii receptorilor de angiotensină II, a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rar, insuficiență renală acută.

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală, în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal

Când se utilizează Inovum la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului și creatininei. Utilizarea Inovum nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei $< 20 \text{ ml/min}$) (vezi pct. 4.2, 5.2). Nu

există experiență cu privire la administrarea de Inovum la pacienții cu transplant renal recent sau la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (adică clearance-ul creatininei < 12 ml/min).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskiren (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență hepatică

Expunerea la amlodipină și olmesartan medoxomil este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). Trebuie luate măsuri de precauție în cazul în care se administrează Inovum la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza de olmesartan medoxomil nu trebuie să depășească 20 mg (vezi pct. 4.2). La pacienții cu insuficiență hepatică, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat utilizând doze începând de la partea inferioară a intervalului de doze și se recomandă prudență, atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozelor. Utilizarea Inovum la pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Hiperkaliemie

Similar altor antagoniști ai angiotensinei II și inhibitori ai ECA, în timpul tratamentului, în special în cazul prezenței insuficienței renale și/sau insuficienței cardiace (vezi pct. 4.5), poate să apară hiperkaliemie. La pacienții cu risc este recomandată monitorizarea strictă a concentrațiilor plasmatice ale potasiu.

Utilizarea concomitentă de suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau de alte medicamente care pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului (heparină, etc.) trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Litiu

Similar altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, administrarea concomitentă de Inovum cu litiu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Stenoză de valvă aortică sau mitrală; cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Din cauza componentei amlodipină din Inovum, similar tuturor celorlalte vasodilatatoare, este indicată precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Ca urmare, utilizarea Inovum nu este recomandată la acești pacienți.

Insuficiență cardiacă

La persoanele cu predispoziție, ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, pot fi anticipate modificări ale funcției renale. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă, a căror funcție renală poate fi dependentă de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și (rar) cu insuficiență renală acută și/sau deces.

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu controlat cu placebo, de lungă durată cu amlodipină, efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa III-IV NYHA)

incidența raportată a edemului pulmonar, a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct.5.1).

Blocantele canalelor de calciu, cum este amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă, deoarece acestea pot crește riscul unor viitoare evenimente cardiovasculare și mortalității.

Enteropatia de tip sprue:

În cazuri foarte rare, diareea severă, cronică cu pierdere substanțială în greutate a fost raportată la pacienții tratați cu olmesartan câteva luni până la ani de la inițierea tratamentului, posibil cauzată de o reacție de hipersensibilitate întârziată, localizată. Biopsiile intestinale la acești pacienți au demonstrat de multe ori atrofie a vilozităților. Dacă un pacient dezvoltă aceste simptome în timpul tratamentului cu olmesartan, și în absența altor etiologii evidente, tratamentul cu olmesartan trebuie întrerupt imediat și nu trebuie repornit. Dacă diareea nu se ameliorează în timpul săptămânii de după întreruperea tratamentului, trebuie luat în considerare consultul de specialitate (de exemplu, un gastroenterolog).

Diferențe etnice

Similar tuturor celorlalți antagoniști ai angiotensinei II, efectul de scădere a tensiunii arteriale al Inovum poate fi ceva mai mic la pacienții aparținând rasei negre comparativ cu pacienții aparținând celorlalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a statusului hiporeninemic în cadrul populației hipertensive aparținând rasei negre.

Vârstnici

Creșterea dozei la vârstnici trebuie făcută cu grijă (vezi pct. 5.2).

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Doar în cazul în care este considerată esențială continuarea tratamentului cu antagoniști ai angiotensinei II, pacientele care au planificat o sarcină trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ, al cărui profil de siguranță pentru utilizarea în timpul sarcinii este stabilit. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II trebuie întrerupt imediat, și, dacă este adecvat, trebuie inițiat tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Alte atenționări

Similar oricărui medicament antihipertensiv, la pacienții cu afecțiune cardiacă ischemică sau cu afecțiune ischemică cerebrovasculară, scăderea marcată a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat filmat, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni potențiale legate de combinația în doză fixă Inovum:

Trebuie luate în calcul în cazul administrării concomitente cu:

Alte medicamente antihipertensive:

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al Inovum poate fi crescut prin administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive (de exemplu alfa blocante, diuretice).

Interacțiuni potențiale legate de componenta olmesartan medoxomil a Inovum:

Nu este recomandată administrarea concomitentă cu:

Inhibitori ECA, blocanți ai receptorilor angiotensinei II sau aliskiren:

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților

receptorilor angiotensinei II sau aliskiren, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care influențează concentrația plasmatică a potasiului

Administrarea concomitentă cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care determină creșterea concentrației plasmatice a potasiului (de exemplu heparină, inhibitori ai ECA) poate duce la creșterea concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4). Dacă trebuie prescrise concomitent cu Inovum medicamente care influențează concentrația plasmatică a potasiului, este recomandată monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului.

Litiu

În cursul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și, rar, cu antagoniști de angiotensină II, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrației plasmatice a litiului și ale toxicității litiului. Ca urmare, nu este recomandată administrarea concomitentă a Inovum cu litiu (vezi pct. 4.4). Dacă se dovedește necesară administrarea concomitentă a Inovum cu litiu, este recomandată monitorizarea atentă a concentrației plasmatice a litiului.

Administrare concomitentă care necesită precauție

Medicamente antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS), incluzând inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g pe zi) și AINS neselective:

În cazul administrării simultane de antagoniști ai angiotensinei II cu AINS, poate să apară atenuarea efectului antihipertensiv. În plus, administrarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II cu AINS poate determina creșterea riscului de afectare a funcției renale și poate duce la o creștere a concentrației plasmatice a potasiului. Ca urmare, este recomandată monitorizarea funcției renale la inițierea unui astfel de tratament concomitent, precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

Colesevelam, chelator al acizilor biliari:

Administrarea concomitentă a clorhidratului de colesevelam, un medicament care se atașează de acizii biliari, reduce expunerea sistemică și concentrația plasmatică maximă de olmesartan și reduce $t_{1/2}$.

Administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam scade efectul interacțiunii cu alte medicamente. Administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de doza de clorhidrat de colesevelam trebuie să fie luată în considerare (vezi pct. 5.2).

Informații suplimentare

După tratamentul cu un antiacid (hidroxid de aluminiu și magneziu), s-a observat o scădere ușoară a biodisponibilității olmesartan.

Olmесartan medoxomil nu a avut niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii warfarinei sau farmacocineticii digoxinei. La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a olmesartan medoxomil cu pravastatină nu a avut efecte clinic semnificative asupra farmacocineticii niciuneia dintre componente.

In vitro, olmesartan nu a avut efecte inhibitorii, clinic semnificative, asupra enzimelor citocromului uman P450, 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 și nu a avut sau a avut efecte inductoare minime asupra activității citocromului P450 la șobolan. Nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative între olmesartan și medicamentele metabolizate prin intermediul enzimelor citocromului P450 enumerate mai sus.

Interacțiuni potențiale legate de componenta amlodipină din Inovum:

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori CYP3A4 puternici sau moderați (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații PK poate fi mai pronunțată la vârstnici. Există un risc crescut de hipotensiune arterială. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților și poate fi necesară ajustarea dozelor.

Inductori ai CYP3A4

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, *hypericum perforatum*).

Nu se recomandă administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece la unii pacienți poate fi crescută biodisponibilitatea, determinând creșterea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

Dantrolen (soluție perfuzabilă): la animale s-a observat fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular cu hiperkaliemie, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă ca administrarea concomitentă de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, să fie evitată la pacienții susceptibili la hipertermie malignă și în managementul hipertermiei maligne.

Efectele amlodipinei asupra altor medicamente

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al amlodipinei potențează efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente antihipertensive.

În studii clinice de interacțiune, amlodipina nu influențează farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

Simvastatină: administrarea concomitentă de doze multiple de 10 mg de amlodipină cu 80 mg simvastatină a dus la o creștere de 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu simvastatina în monoterapie. La pacienții tratați cu amlodipină, trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg pe zi.

Tacrolimus: Există un risc de creștere a concentrațiilor serice de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipina. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor serice de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

Mecanismul țintă al inhibitorilor rapamicinei (mTOR): inhibitorii mTOR cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. La administrarea în asociere cu inhibitori mTOR, amlodipina poate crește expunerea inhibitorilor mTOR.

Ciclosporină: Într-un studiu prospectiv efectuat la pacienți cu transplant renal, a fost observată o creștere medie de 40% a concentrațiilor minime de ciclosporină atunci când este utilizată concomitent cu amlodipina. Administrarea concomitentă a Inovum cu ciclosporina poate crește expunerea la ciclosporină. Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrației minime de ciclosporină, în timpul administrării concomitente cu amlodipina și reducerea dozei de ciclosporină dacă este necesar.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina (vezi pct. 4.3)

Nu există date cu privire la utilizarea Inovum la gravide. La animale, nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere cu Inovum.

Olmesartan medoxomil (substanță activă din Inovum)

Utilizarea antagoniștilor angiotensinei II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea antagoniștilor angiotensinei II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu toate că nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării de antagoniști de angiotensină II, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. În cazul în care continuarea tratamentului cu antagoniști de angiotensină II nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu antagoniști de angiotensină II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu antagoniști de angiotensină II în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști de angiotensină II a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou născuții și sugarii ai căror mame au utilizat antagoniști de angiotensină II trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipină (substanță activă din Inovum)

Date asupra unui număr limitat de sarcini expuse, nu indică faptul că amlodipina sau alt antagonist al receptorilor de calciu au efecte nocive asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, există riscul unui travaliu prelungit.

În concluzie, Inovum nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în cursul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

La șobolani, olmesartan se excretă în lapte. Cu toate acestea, la om, nu se cunoaște dacă olmesartan se excretă în laptele matern.

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7 %, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. În timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Inovum și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Fertilitatea

Modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoidului au fost raportate la unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu. Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește un potențial efect al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu efectuat la șobolani au fost observate efecte adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Inovum poate avea o influență mai mică sau mai mare asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ocazional, la pacienții care urmează un tratament antihipertensiv, e posibil să apară amețeli, cefalee, greață sau oboseală care pot diminua capacitatea de a reacționa.

Se recomandă precauție, în special, la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Inovum:

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu Inovum sunt edemul periferic (11,3%), cefaleea (5,3%) și amețelile (4,5%).

Reacțiile adverse ale Inovum în studii clinice, studii de siguranță post-autorizare și raportare spontană precum și reacțiile adverse ale fiecărui component în parte, olmesartan medoxomil și amlodipina, pe baza profilului de siguranță al acestor substanțe, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse s-a folosit următoarea terminologie:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvențe		
		Combinăția în doză fixă olmesartan/amlodipina	Olmesartan	Amlodipina
Tulburări hematologice și limfatice	Leucocitopenie			Foarte rare
	Trombocitopenie		Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice/hipersensibilitate la medicament	Rare		Foarte rare
	Reacții anafilactice		Mai puțin frecvente	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie			Foarte rare
	Hiperkaliemie	Mai puțin frecvente	Rare	
	Hipertrigliceridemie		Frecvente	
	Hiperuricemie		Frecvente	
Tulburări psihice	Confuzie			Rare
	Depresie			Mai puțin frecvente
	Insomnie			Mai puțin frecvente
	Iritabilitate			Mai puțin frecvente
	Scăderea libidoului	Mai puțin frecvente		
	Modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate)			Mai puțin frecvente

Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Disgeuzie			Mai puțin frecvente
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	Frecvente (în special la începutul tratamentului)
	Hipertonie			Foarte rare
	Hipoestezie	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Letargie	Mai puțin frecvente		
	Parestezie	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Neuropatie periferică			Foarte rare
	Amețeli posturale	Mai puțin frecvente		
	Tulburări de somn			Mai puțin frecvente
	Somnolență			Frecvente
	Sincopă	Rare		Mai puțin frecvente
	Tremor			Mai puțin frecvente
	Tulburări extrapiramidale			Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de vedere (incluzând diplopia)			Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus			Mai puțin frecvente
	Vertij	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări cardiace	Angina pectorală		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente (inclusiv agravarea anginei pectorale)
	Aritmie (inclusiv bradicardia, tahicardia ventriculară și fibrilația atrială)			Mai puțin frecvente
	Infarct miocardic			Foarte rare
	Palpitații	Mai puțin frecvente		Frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente		
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente		
	Înroșire trecătoare a feței	Rare		Frecvente
	Vasculită			Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronșită		Frecvente	
	Tuse	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Mai puțin frecvente		Frecvente
	Faringită		Frecvente	
	Rinită		Frecvente	Mai puțin

				frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală		Frecvente	Frecvente
	Stări alterate ale tranzitului (inclusiv diareea și constipația)			Frecvente
	Constipație	Mai puțin frecvente		
	Diaree	Mai puțin frecvente	Frecvente	
	Uscăciunea gurii	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Dispepsie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Gastrită			Foarte rare
	Gastroenterită		Frecvente	
	Hiperplazie gingivală			Foarte rare
	Greață	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Pancreatită			Foarte rare
	Durere abdominală superioară	Mai puțin frecvente		
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Enteropatie de tip sprue (vezi pct. 4.4)		Foarte rare	
Tulburări hepatobiliare	Creșterea enzimelor hepatice		Frecvente	Foarte rare (mai consistente în prezența colestazei)
	Hepatită			Foarte rare
	Icter			Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecia			Mai puțin frecvente
	Angioedem		Rare	Foarte rare
	Dermatita alergică		Mai puțin frecvente	
	Eritem polimorf			Foarte rare
	Exantem		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Dermatita exfoliativă			Foarte rare
	Hiperhidroză			Mai puțin frecvente
	Fotosensibilitate			Foarte rare
	Prurit		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Purpură			Mai puțin frecvente
	Edem Quincke			Foarte rare
	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Decolorarea pielii			Mai puțin frecvente
	Sindrom Stevens-Johnson			Foarte rare
Necroliză epidermică toxică			Cu frecvență necunoscută	
Urticarie	Rare	Mai puțin	Mai puțin	

			frecvente	frecvente
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Edem articular			Frecvente
	Artralgie			Mai puțin frecvente
	Artrită		Frecvente	
	Durere de spate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Spasm muscular	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvente
	Mialgie		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere în extremități	Mai puțin frecvente		
	Dureri scheletice		Frecvente	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală acută		Rare	
	Hematurie		Frecvente	
	Creșterea frecvenței urinării			Mai puțin frecvente
	Tulburări de micțiune			Mai puțin frecvente
	Nocturie			Mai puțin frecvente
	Polachiurie	Mai puțin frecvente		
	Insuficiență renală		Rare	
	Infecția tractului urinar		Frecvente	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă/impotență	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Ginecomastie			Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Durere în piept		Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem facial	Rare	Mai puțin frecvente	
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Simptome asemănătoare gripei		Frecvente	
	Letargie		Rare	
	Stare generală de rău		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem	Frecvente		Foarte frecvente
	Durere		Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	Frecvente	Frecvente	
	Edem coroziv	Frecvente		
Investigații diagnostice	Creșterea creatininei sanguine	Mai puțin frecvente	Rare	
	Creșterea creatininei fosforice sanguine		Frecvente	
	Scăderea potasiului seric	Mai puțin frecvente		
	Creșterea ureei sanguine		Frecvente	
	Creșterea acidului uric în sânge	Mai puțin frecvente		

	Creșterea gama glutamil transferazei	Mai puțin frecvente		
	Scăderea greutateii corporale			Mai puțin frecvente
	Creșterea greutateii corporale			Mai puțin frecvente

În asociere temporală cu administrarea de blocanți ai receptorilor angiotensinei II, au fost raportate cazuri izolate de rabdomioliză. La pacienții tratați cu amlodipină, au fost raportate cazuri izolate de sindrom extrapiramidal.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome:

Nu există experiență privind supradozajul cu Inovum. Cele mai probabile efecte ale supradozajului cu olmesartan medoxomil sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; bradicardia poate fi întâlnită dacă apare stimulare parasimpatică (vagală). Este de așteptat ca supradozajul cu amlodipină să ducă la vasodilatație periferică marcată cu hipotensiune arterială marcată și, posibil, tahicardie reflexă. S-a raportat hipotensiune arterială sistemică marcată și potențial prelungită până la șoc urmat de deces.

Tratament:

Dacă ingestia este recentă, poate fi luat în considerare lavajul gastric. La subiecții sănătoși, s-a demonstrat că administrarea de cărbune activat imediat sau până la 2 ore după ingestia de amlodipină reduce substanțial absorbția amlodipinei.

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic determinată de supradozajul cu Inovum necesită tratament intensiv de susținere a sistemului cardiovascular, incluzând monitorizarea strictă a funcției cardiace și pulmonare, ridicarea extremităților și evaluarea volumului circulator și a debitului urinar. Pentru refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale poate fi util un vasoconstrictor, cu condiția să nu existe contraindicații pentru utilizarea sa. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică pentru a contracara efectele blocării canalelor de calciu.

Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticе, este puțin probabil ca dializa să aducă vreun beneficiu. Nu este cunoscut clearance-ul prin dializă al olmesartan.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09DB02.

Mecanism de acțiune

Inovum este o combinație în doză fixă între un antagonist al receptorului de angiotensină II, olmesartan medoxomil și un blocant al canalelor de calciu, besilat de amlodipină. Combinația dintre aceste substanțe active are un efect antihipertensiv sinergic aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă în parte.

Eficacitate și siguranță clinică

Inovum

Într-un studiu cu design factorial, controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb, cu durată de 8 săptămâni, efectuat pe 1940 pacienți (71% de tip caucazian și 29% de tip non-caucazian), tratamentul cu fiecare combinație de doze a Inovum a dus la scăderi semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale diastolice și sistolice, comparativ cu administrarea în monoterapie a fiecărei componente. Modificarea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost dependentă de doză: -24/-14 mmHg (combinația în doză fixă 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (combinația în doză fixă 40 mg/5 mg) și -30/-19 mmHg (combinația în doză fixă 40 mg/10 mg).

Inovum 40 mg/5 mg a scăzut tensiunea arterială sistolică/diastolică, în clinostatism, cu 2,5/1,7 mmHg în plus față de Inovum 20 mg/5 mg. În mod similar, Inovum 40 mg/10 mg a scăzut tensiunea arterială sistolică/diastolică în clinostatism, cu încă 4,7/3,5 mmHg față de Inovum 40 mg/5 mg.

Procentul de pacienți la care s-a atins obiectivul principal de normalizare a tensiunii arteriale (< 140/90 mmHg la pacienții fără diabet zaharat și < 130/80 mmHg la pacienții cu diabet zaharat) a fost de 42,5%, 51,0% și 49,1% pentru Inovum 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, respectiv 40 mg/10 mg.

Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv al Inovum a fost, în general, obținută în primele 2 săptămâni de tratament.

Un al doilea studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, a evaluat eficacitatea adăugării amlodipinei la tratamentul pacienților caucazieni a căror tensiune arterială a fost inadecvat controlată după 8 săptămâni de administrare a 20 mg olmesartan medoxomil, în monoterapie.

La pacienții care au fost tratați în continuare numai cu 20 mg olmesartan medoxomil, tensiunea arterială sistolică/diastolică s-a redus cu -10,6/-7,8 mmHg, după un tratament cu durata de 8 săptămâni. Adăugarea a 5 mg amlodipină, timp de 8 săptămâni, a dus la reducerea tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu -16,2/-10,6 mmHg ($p=0,0006$).

Procentul de pacienți la care s-a atins obiectivul principal de normalizare a tensiunii arteriale (<140/90 mmHg la pacienții fără diabet zaharat și < 130/80 mmHg la pacienții cu diabet zaharat) a fost de 44,5% pentru pacienții tratați cu combinația în doză fixă 20 mg/5 mg comparativ cu 28,5% la cei tratați numai cu 20 mg olmesartan medoxomil.

Un studiu suplimentar a evaluat adăugarea de diverse doze de olmesartan medoxomil la pacienți caucazieni, a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat după 8 săptămâni de monoterapie cu 5 mg amlodipină. La pacienții care au fost tratați în continuare numai cu 5 mg amlodipină, tensiunea arterială sistolică/diastolică a fost redusă cu -9,9/-5,7 mmHg, după încă 8 săptămâni. Adăugarea de 20 mg olmesartan medoxomil a avut ca rezultat scăderea tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu -15,3/-9,3 mmHg, iar adăugarea de 40 mg olmesartan medoxomil a avut ca rezultat o scădere a tensiunii arteriale cu -16,7/-9,5 mmHg ($p<0,0001$).

Procentul de pacienți la care s-a atins obiectivul principal de normalizare a tensiunii arteriale (<140/90 mmHg la pacienții fără diabet zaharat și < 130/80 mmHg la pacienții cu diabet zaharat) a fost de 29,9% la grupul care a fost tratat în continuare 5 mg amlodipină, în monoterapie, de 53,5% la grupul tratat cu Inovum 20 mg/5 mg și de 50,5% la grupul tratat cu Inovum 40 mg/5 mg.

Nu sunt disponibile date randomizate la pacienții hipertensivi a căror tensiune arterială nu este controlată terapeutic, care urmează tratament combinat cu Inovum, administrat în doză medie, comparativ cu cei la care se stabilesc treptat dozele de amlodipină sau olmesartan, utilizate în monoterapie, până la doză maximă.

Cele trei studii efectuate confirmă faptul că efectul de scădere a tensiunii arteriale al Inovum, administrat o dată pe zi, s-a menținut pe toată durata intervalului de 24 ore dintre doze, cu un raport între valoarea minimă și cea maximă pentru răspunsul sistolic și cel diastolic de 71% - 82% și cu eficacitate menținută în interval de 24 de ore, confirmată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale.

Efectul antihipertensiv al Inovum a fost similar, indiferent de vârstă și sex, și a fost asemănător la pacienții cu și fără diabet zaharat.

În două studii deschise, nerandomizate, extinse, după un an de tratament, s-a demonstrat eficacitatea susținută a utilizării Inovum 40 mg/5 mg, la 49 -67 % dintre pacienți.

Olmesartan medoxomil (substanță activă din Inovum)

Componenta olmesartan medoxomil a Inovum este un antagonist selectiv al receptorului de angiotensină II de tip 1 (AT₁). Olmesartan medoxomil este convertit rapid la metabolitul activ farmacologic, olmesartan. Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol important în fiziopatologia hipertensiunii arteriale. Efectele angiotensinei II includ vasoconstricție, stimularea sintezei și eliberării aldosteronului, stimulare cardiacă și reabsorbție renală de sodiu. Olmesartan blochează efectul vasoconstrictor și pe cel de stimulare a secreției de aldosteron al angiotensinei II, prin blocarea legării sale de receptorul AT₁, la nivel tisular, incluzând mușchii netezi vasculari și glanda suprarenală. Acțiunea olmesartan este independentă de sursa sau de calea sintezei angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor angiotensinei II (AT₁) de către olmesartan determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale reninei, angiotensinei I și II și la o oarecare scădere a concentrațiilor plasmatice ale aldosteronului.

La pacienții cu hipertensiune arterială, olmesartan medoxomil determină o scădere a tensiunii arteriale, dependentă de doză, de lungă durată. Nu există nicio dovadă de hipotensiune arterială la administrarea primei doze, de tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau de hipertensiune arterială de rebound, după întreruperea bruscă a tratamentului.

După administrarea o dată pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială, olmesartan medoxomil determină o scădere eficace și constantă a tensiunii arteriale, pe durata intervalului de 24 de ore dintre doze. Administrarea o dată pe zi a determinat scăderi similare ale tensiunii arteriale ca și administrarea aceleiași doze zilnice totale, divizată în două prize.

În cazul tratamentului continuu, scăderile maxime ale tensiunii arteriale s-au obținut după 8 săptămâni de la inițierea tratamentului, cu toate că un procent substanțial al efectului de scădere a tensiunii arteriale a fost observat, deja, după 2 săptămâni de tratament.

Efectul olmesartan medoxomil asupra mortalității și morbidității nu este încă cunoscut.

Studiul randomizat de prevenire a microalbuminuriei diabetice cu olmesartan (ROADMAP) pe 4447 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, normo-albuminurie și cel puțin un factor suplimentar de risc cardiovascular a investigat dacă tratamentul cu olmesartan ar putea întârzia instalarea microalbuminuriei. În timpul urmăririi pe o durată medie de 3,2 ani, pacienții au primit olmesartan sau placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA sau BRA.

Studiul a demonstrat o reducere semnificativă a riscului, în obiectivul primar, în timpul până la debutul microalbuminuriei în favoarea olmesartan. După ajustarea diferențelor de TA scăderea acestui

risc nu a atins o semnificație statistică. 8,2% (178 din 2160) din pacienții din grupul olmesartan medoxomil și 9,8% (210 din 2139) în grupul placebo au dezvoltat microalbuminurie.

Pentru obiectivele secundare, evenimente cardiovasculare au avut loc la 96 pacienți (4,3%) cu olmesartan și la 94 pacienți (4,2%), cu placebo. Incidența mortalității de cauză cardiovasculară a fost mai mare cu olmesartan, comparativ cu tratamentul cu placebo (15 pacienți (0,7%) față de 3 pacienți (0,1%)), în ciuda ratelor similare de accident vascular cerebral non-letal (14 pacienți (0,6%) față de 8 pacienți (0,4%)), infarct miocardic non-letal (17 pacienți (0,8%) față de 26 pacienți (1,2%)) și de mortalitate de cauză non-cardiovasculară (11 pacienți (0,5%) față de 12 pacienți (0,5%)). Mortalitatea generală cu olmesartan a crescut numeric (26 pacienți (1,2%) față de 15 pacienți (0,7%)), care a fost determinată în principal de către un număr mai mare de evenimente cardiovasculare letale.

Studiul privind reducerea incidenței de boală renală în stadiul cel mai avansat în nefropatia diabetică (ORIENT) a investigat efectele olmesartan asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la 577 pacienți japonezi și chinezi cu diabet zaharat de tip 2 cu nefropatie cunoscută. În timpul urmăririi medii de 3,1 ani, pacienții au primit olmesartan sau placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA.

Obiectivul primar compus (timpul până la primul eveniment de dublare a creatininei serice, boala renală în stadiul cel mai avansat, toate cauzele de mortalitate), a avut loc la 116 pacienți din grupul cu olmesartan (41,1%) și 129 pacienți din grupul placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75-1,24); p = 0,791). Obiectivul secundar cardiovascular compus a apărut la 40 pacienți tratați cu olmesartan (14,2%) și la 53 pacienți cărora li s-a administrat placebo (18,7%). Obiectivul compus cardiovascular a inclus decesul de cauză cardiovasculară la 10 (3,5%) dintre pacienții care au primit olmesartan față de 3 (1,1%) dintre cei care au primit placebo, mortalitatea generală 19 (6,7%) față de 20 (7,0%), accident vascular cerebral non-letal 8 (2,8%) comparativ cu 11 (3,9%) și respectiv, infarct miocardic non-letal 3 (1,1%) față de 7 (2,5%).

Amlodipină (substanță activă din Inovum)

Componenta amlodipină din Inovum este un blocant al canalelor de calciu, care inhibă influxul transmembranar de ioni de calciu prin canalele de tip L, voltaj-dependente de la nivelul inimii și mușchilor netezi. Datele experimentale indică faptul că amlodipina se leagă atât de situsurile de legare dihidropiridinice cât și de cele non-dihidropiridinice. Amlodipina acționează relativ selectiv la nivel vascular, cu un efect mai mare asupra celulelor musculare netede vasculare decât asupra celulelor musculare cardiace. Efectul antihipertensiv al amlodipinei provine din efectul relaxant direct asupra mușchilor netezi arteriali, care duce la scăderea rezistenței periferice și, astfel, la scăderea tensiunii arteriale.

La pacienții cu hipertensiune arterială, amlodipina determină o scădere a tensiunii arteriale, dependentă de doză, de lungă durată. Nu există nicio dovadă cu privire la hipotensiune arterială după administrarea primei doze, de tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau de hipertensiune arterială de rebound, după întreruperea bruscă a tratamentului.

După administrarea de doze terapeutice la pacienții cu hipertensiune arterială, amlodipina produce o scădere eficace a tensiunii arteriale în decubit dorsal, în poziție șezând și în ortostatism. Utilizarea de lungă durată a amlodipinei nu este asociată cu modificări semnificative ale frecvenței cardiace și ale concentrațiilor plasmatiche ale catecolamine. La pacienții cu hipertensiune arterială, cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină reduc rezistența vasculară renală, cresc rata de filtrare glomerulară și au efect asupra fluxului plasmatic renal, fără modificarea fracției de filtrare sau proteinurie.

În studii de hemodinamică efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă și în studiile clinice bazate pe teste de exercițiu fizic, efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa II –IV NYHA, s-a constatat faptul că amlodipina nu produce nicio deteriorare clinică, cuantificabilă prin toleranța la exerciții fizice, fracția de ejeție ventriculară stângă și prin semne și simptome clinice.

Un studiu controlat cu placebo (PRAISE) destinat să evalueze pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA ce au primit digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a demonstrat că amlodipina nu a determinat o creștere a riscului de mortalitate sau a riscului asociat de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de urmărire, de lungă durată, controlat cu placebo, (PRAISE 2) cu amlodipină la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA, fără simptome clinice sau obiective sugestive de etiologie ischemică, la doze stabile de inhibitori ECA, digitalice și diuretice, amlodipina nu a avut nici un efect asupra mortalității totale sau cardiovasculare. În același grup de pacienți, tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu o creștere a incidenței edemului pulmonar, deși nu poate fi relaționată cu o diferență semnificativă în incidența agravării insuficienței cardiace față de placebo.

Studii cu privire la tratamentul de prevenție a infarctului miocardic (ALLHAT)

Un studiu dublu-orb, randomizat, pentru investigarea morbidității-mortalității, denumit Studiul privind Prevenirea Ischemiei Miocardice Acute prin Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat pentru a compara tratamentul cu medicamente mai noi, și anume amlodipina 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinoprilul 10-40 mg pe zi (inhibitor al ECA) ca tratamente de primă intenție, cu administrarea unui diuretic tiazidic, clortalidona 12,5-25 mg pe zi, în hipertensiunea arterială ușoară și moderată.

Un total de 33.357 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană, infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente (> 6 luni înainte de înrolării în studiu) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică confirmată (în total 51,5%), diabet de tip 2 (36,1%), valoarea HDL colesterol <35 mg / dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiografie (20,9%), statut de fumător în momentul includerii în studiu (21,9%).

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost unul combinat, incluzând boală coronariană cu evoluție letală sau infarct miocardic non-letal. Între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă nu au fost diferențe semnificative privind criteriul final principal de evaluare: RR (risc relativ) 0,98 cu CI (interval de încredere) 95% [0,90-1,07], p=0,65. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu final de evaluare, cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu amlodipină comparativ cu grupul tratat cu clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38 cu CI 95% [1,25-1,52], p<0,001). Cu toate acestea, nu au fost înregistrate diferențe privind mortalitatea de orice cauză între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă: RR 0,96 cu CI 95% [0,89-1,02], p=0,20).

Alte informații:

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Inovum

După administrarea pe cale orală de Inovum, concentrațiile plasmatice maxime ale olmesartan și amlodipinei sunt atinse la 1,5 – 2 ore, respectiv 6 – 8 ore. Viteza și extinderea absorbției celor două substanțe active din compoziția Inovum sunt echivalente cu viteza și extinderea absorbției după ingestia celor două componente sub formă de comprimate separate. Alimentele nu influențează biodisponibilitatea olmesartan și amlodipinei din compoziția Inovum.

Olmesartan medoxomil (substanță activă din Inovum)

Absorbție și distribuție

Olmesartan medoxomil este un promedicament. Acesta este transformat rapid în metabolitul activ farmacologic, olmesartan, prin intermediul esterazelor de la nivelul mucoasei intestinale și din sângele portal, în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Nu a fost detectat olmesartan medoxomil netransformat sau lanț lateral de medoxomil în plasmă sau în excreții. Biodisponibilitatea absolută medie a olmesartan, administrat sub forma farmaceutică de comprimat, a fost de 25,6%.

Media concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a olmesartan este atinsă în aproximativ 2 ore după administrarea pe cale orală de olmesartan medoxomil, iar concentrațiile plasmatice ale olmesartan cresc aproximativ liniar cu creșterea dozelor orale unice, până la aproximativ 80 mg.

Alimentele au un efect minim asupra biodisponibilității olmesartan și, ca urmare, olmesartan medoxomil poate fi administrat cu sau fără alimente.

Nu au fost observate diferențe clinic semnificative în ceea ce privește farmacocinetica olmesartan legate de sex.

Olmesartan se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (99,7%), dar potențialul de interacțiune clinic semnificativă, cu deplasare de pe situsurile de legare de proteinele plasmatice, între olmesartan și alte substanțe active care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, administrate concomitent, este mic (fapt confirmat de absența unei interacțiuni semnificative clinic între olmesartan medoxomil și warfarină). Legarea olmesartan de celulele sanguine este neglijabilă. Volumul mediu de distribuție, după administrarea intravenoasă, este mic (16 - 29 l).

Metabolizare și eliminare

Clearance-ul plasmatic total al olmesartan a fost cel obișnuit de 1,3 l/oră (CV 19%) și a fost relativ mic, comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 90 l/oră). După administrarea unei doze orale unice de olmesartan medoxomil, marcat cu ^{14}C , 10%-16% din doza marcată radioactiv a fost excretată pe cale renală (cea mai mare parte în primele 24 de ore după administrarea dozei), iar restul radioactivității recuperate a fost excretat prin materii fecale. Pe baza biodisponibilității sistemice de

25,6%, se poate calcula că olmesartan absorbit este eliminat atât prin excreție renală (aproximativ 40%) cât și prin excreție hepatobiliară (aproximativ 60%). Toată radioactivitatea recuperată a fost identificată ca olmesartan. Nu a fost detectat niciun alt metabolit semnificativ. Recircularea enterohepatică a olmesartan este minimă. Deoarece un procent mare de olmesartan se excretă pe cale biliară, utilizarea la pacienții cu obstrucție biliară este contraindicată (vezi pct. 4.3). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olmesartan este cuprins între 10 și 15 ore, după administrarea orală de doze repetate. Starea de echilibru este atinsă după administrarea primelor câteva doze și nu se observă acumulare suplimentară după 14 zile de administrare repetată. Clearance-ul renal este de aproximativ 0,5 - 0,7 l/oră și nu este dependent de doză.

Interacțiuni medicamentoase

Colesevelam, chelator al acizilor biliari:

Administrarea concomitentă de 40 mg olmesartan medoxomil și 3750 mg de clorhidrat de colesevelam la subiecți sănătoși a dus la reducerea cu 28% a C_{max} și reducerea de 39% a ASC a olmesartan. Scăderea efectelor, reducerea cu 4% a C_{max} și cu 15 % a ASC s-au observat când olmesartan medoxomil a fost administrat cu 4 ore înainte de clorhidrat de colesevelam (vezi pct. 4.5). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olmesartan a fost redus cu 50-52% indiferent dacă este administrat concomitent sau cu 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam (vezi pct. 4.5).

Amlodipina (substanță activă din Inovum)

Absorbție și distribuție

După administrarea orală de doze terapeutice, amlodipina este bine absorbită și atinge concentrația plasmatică maximă după 6-12 ore. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată ca fiind cuprinsă între 64 și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au demonstrat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmaticе. Absorbția amlodipinei nu este afectată de aportul concomitent de alimente.

Metabolizare și eliminare

Timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic la metaboliți inactivi și se excretă în urină 10% sub formă de substanță nemetabolizată și 60% sub formă de metaboliți.

Olmesartan medoxomil și amlodipină (substanțele active din Inovum)

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani):

La copii, nu sunt disponibile date de farmacocinetică.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste)

La pacienții cu hipertensiune arterială, ASC olmesartan, la starea de echilibru, crește cu aproximativ 35% la persoanele vârstnice (cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani) și cu aproximativ 44% la persoanele foarte vârstnice (cu vârsta ≥ 75 ani), comparativ cu grupa de vârstă mai tânără (vezi pct. 4.2). Aceasta creștere a ASC poate avea o legătură parțială cu reducerea medie a funcției renale la această grupă de pacienți. Dozele recomandate pentru persoanele vârstnice sunt, însă, aceleași, deși este necesară precauție în cazul creșterii dozelor.

Durata de timp până la atingerea concentrației plasmaticе maxime a amlodipinei este comparabilă la pacienții tineri și la cei vârstnici. La persoanele vârstnice, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, ducând la o creștere a ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. În acest studiu,

creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, la pacienții cu insuficiența cardiacă congestivă, au fost cum era de așteptat pentru pacienții din acest grup de vârstă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, ASC olmesartan, la starea de echilibru, a crescut cu 62%, 82% și cu 179% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv severă comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control (vezi pct. 4.2, 4.4).

Amlodipina este metabolizată în proporție mare în metaboliți inactivi. Zece procente din substanță se excretă sub formă nemodificată în urină. Modificările concentrației plasmatice a amlodipinei nu au legătură cu gradul de insuficiență renală. La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doză uzuală. Amlodipina nu este dializabilă.

Insuficiență hepatică

După administrarea orală a unei doze unice, valorile ASC ale olmesartan sunt cu 6% și 65% mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control, cu aceleași caracteristici. După 2 ore de la administrarea dozei, fracțiunea nelegată de olmesartan la voluntarii sănătoși, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, este de 0,26%, 0,34%, respectiv 0,41%. După administrarea de doze repetate, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC medie a olmesartan este, din nou, cu aproximativ 65% mai mare comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control, cu aceleași caracteristici. Valorile medii ale C_{max} a olmesartan sunt similare la pacienții cu insuficiență hepatică și la voluntarii sănătoși. Olmesartan medoxomil nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.4).

Date clinice foarte limitate sunt disponibile în ceea ce privește administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică, clearance-ul amlodipinei este redus și timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit, rezultând o creștere a ASC cu aproximativ 40 - 60% (vezi pct. 4.2, 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Având la bază profilul de toxicitate non-clinic al fiecărei substanțe în parte, nu este de așteptat o exacerbare a toxicității în cazul combinației, deoarece fiecare substanță are ținte diferite, adică rinichii în cazul olmesartan medoxomil și inima în cazul amlodipinei.

Într-un studiu de toxicitate cu doze repetate, cu durată de 3 luni, efectuat la șobolani, s-a demonstrat că administrarea orală de olmesartan medoxomil și amlodipină, în combinație, a dus la următoarele modificări: scăderea numărului de hematii în hemoleucogramă și modificări renale ambele putând fi induse de componentul olmesartan medoxomil; modificări la nivelul intestinului (dilatarea luminală și îngustarea difuză a mucoasei ileusului și colonului) și modificări la nivelul glandelor suprarenale (hipertrofia celulelor glomerulare corticale și vacuolizarea celulelor corticale fasciculare) și hipertrofia ductelor glandelor mamare, care pot fi induse de componenta amlodipină. Aceste modificări nu au agravat toxicitatea existentă și raportată anterior a fiecărui medicament în parte, nu au indus toxicitate suplimentară și nu au fost observate efecte toxice sinergice.

Olmesartan medoxomil (substanță activă din Inovum)

La șobolani și câini, în studiile de toxicitate cronică olmesartan medoxomil a demonstrat efecte similare altor antagoniști ai receptorului de AT_1 și ale altor inhibitori ai ECA: creșterea uremiei (CPU) și creatininemiei; reducerea greutateii inimii; scăderea parametrilor hematologici eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit); dovezi histologice de leziune renală (leziuni degenerative ale epiteliului renal, subțierea membranei bazale, dilatație tubulară). Aceste reacții adverse provocate de acțiunea farmacologică a olmesartan medoxomil s-au înregistrat, de asemenea, în studiile preclinice cu

alți antagoniști ai receptorului AT₁ și cu alți inhibitori ai ECA și pot fi reduse de administrarea orală simultană de clorură de sodiu. La ambele specii, a fost observată creșterea activității reninei plasmatică și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, care sunt un efect tipic al clasei inhibitorilor ECA și al altor antagoniști ai receptorului AT₁, par să nu aibă nicio semnificație clinică.

In vitro, similar altor antagoniști ai receptorului AT₁, s-a demonstrat faptul că olmesartan medoxomil crește incidența ruperii cromozomilor din culturile celulare. În câteva studii *in vivo* cu olmesartan medoxomil administrat în doze orale foarte mari, de până la 2000 mg/kg, nu s-au observat efecte relevante. Totalitatea datelor unui program restrâns de testare a genotoxicității sugerează faptul că olmesartan medoxomil este puțin probabil să exercite efecte genotoxice, în condițiile utilizării clinice. Într-un studiu cu durata de 2 ani, efectuat la șobolani precum și într-un studiu de carcinogenitate efectuat la șoareci transgenici, în 2 etape a câte 6 luni, nu s-a dovedit potențialul carcinogen al olmesartan medoxomil.

În studiile reproductive efectuate la șobolani, olmesartan medoxomil nu a afectat fertilitatea și nu există nicio dovadă de efect teratogen. Ca și în cazul altor antagoniști ai angiotensinei II, supraviețuirea descendenților a fost redusă după expunerea la olmesartan medoxomil și s-a observat dilatația bazinetului renal, după expunerea femelelor în ultima parte a sarcinii și în timpul perioadei de alăptare. Ca și în cazul altor medicamente antihipertensive, s-a demonstrat faptul că olmesartan medoxomil este mai toxic la femelele gestante de iepure decât la femelele gestante de șobolan, dar, cu toate acestea, nu există niciun indiciu de fetotoxicitate.

Amlodipina (substanță activă din Inovum)

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg/ zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatică scăzute ale hormonului foliculostimulant plasmatic și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoareci cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doza similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au pus în evidență efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:
Amidon de porumb pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

<Inovum 20 mg/5 mg>
Filmul comprimatului:
Alcool polivinilic
Macrogol 3350
Talc
Dioxid de titan (E171)

<Inovum 40 mg/5 mg>
Filmul comprimatului:
Alcool polivinilic
Macrogol 3350
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

<Inovum 40 mg/10 mg>
Filmul comprimatului:
Alcool polivinilic
Macrogol 3350
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA/Aluminiu/PVC/Aluminiu.

Cutii cu: 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 și 10 x 30 comprimate filmate în blistere.

10 x 1, 50 x 1 și 500 x 1 comprimate filmate în blistere perforate unidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7206/2014/01-11

7207/2014/01-11

7208/2014/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 Septembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 Decembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2021