

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TEVETEN 600 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eprosartan mesylate ισοδύναμη με 600mg eprosartan.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 43,3 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγρ. 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Τα Teveten 600 mg έχουν σχήμα κάψουλας, και είναι λευκά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με την εκτύπωση «5046» στη μία πλευρά τους.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Η επροσαρτάνη ενδείκνυται στη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg επροσαρτάνης μια φορά την ημέρα.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους περισσότερους ασθενείς επιτυγχάνεται μέσα σε διάστημα 2 ως 3 εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής.

Η επροσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Συγκεκριμένα, η προσθήκη ενός θειαζιδικού διουρητικού, όπως η υδροχλωροθειαζίδη, ή ενός αναστολέα διαύλων ασβεστίου, όπως η νιφεδιπίνη ελεγχόμενης αποδέσμευσης, έχει αποδειχθεί ότι έχει συνεργική δράση με την επροσαρτάνη.

Η επροσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Η διάρκεια της αγωγής δεν είναι περιορισμένη.

*Γηριατρικοί ασθενείς*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

*Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 600 mg σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <60ml/min).

#### *Παιδιατρικοί Ασθενείς*

Το Teveten δεν συνιστάται για χορήγηση σε παιδιά και εφήβους λόγω της έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Γνωστή υπερευαισθησία στην επροσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Αιμοδυναμικά σημαντική αμφοτερόπλευρη νεφραγγειακή νόσος ή σοβαρή στένωση μονήρους λειτουργικού νεφρού.
- Η ταυτόχρονη χρήση του Teveten με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

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

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Όταν η επροσαρτάνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή εξαιτίας της περιορισμένης εμπειρίας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης ≥30 ml/min). Συνιστάται προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

#### *Ασθενείς που εξαρτώνται από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης*

Μερικοί ασθενείς των οποίων η νεφρική λειτουργία εξαρτάται από τη συνεχή εγγενή δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA – κατάταξη: τάξη IV), αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση νεφρικής αρτηρίας μονήρους νεφρού), κινδυνεύουν να εμφανίσουν ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και σπανίως οξεία νεφρική ανεπάρκεια κατά την αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ). Τέτοια συμβάντα είναι πιθανότερο να συμβούν σε ασθενείς που βρίσκονται ταυτόχρονα σε αγωγή με ένα διουρητικό. Δεν έχει υπάρξει επαρκής θεραπευτική εμπειρία για τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, όπως η επροσαρτάνη, έτσι ώστε να προσδιοριστεί εάν υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος ανάπτυξης επιβάρυνσης στη νεφρική λειτουργία τέτοιων ευπαθών ασθενών. Όταν η επροσαρτάνη πρόκειται να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της αγωγής με επροσαρτάνη και κατά διαστήματα στη διάρκεια της θεραπείας. Αν παρατηρηθεί επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αγωγή με επροσαρτάνη θα πρέπει να επανεκτιμηθεί.

Οι κατωτέρω αναφερόμενες προφυλάξεις βασίζονται στην αποκτηθείσα εμπειρία από άλλους παράγοντες αυτής της κατηγορίας καθώς και από αναστολείς ΜΕΑ:

#### *Υπερκαλιαιμία*

Κατά τη διάρκεια αγωγής μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκύψει υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Για τους ασθενείς που υπόκεινται σε τέτοιο κίνδυνο συνιστάται τακτική παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Με βάση την εμπειρία από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να ανεβάσουν το επίπεδο του καλίου (π.χ. ηπαρίνη, φάρμακα που περιέχουν τριμεθοπρίμη) μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου στον ορό και συνεπώς πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή με το Teveten.

#### *Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS)*

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

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

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

#### *Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός*

Δεν συνιστάται η χορήγηση επροσαρτάνης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό.

#### *Υπόταση*

Μπορεί να παρουσιασθεί συμπτωματική υπόταση σε ασθενείς με σοβαρή μείωση του όγκου του αίματος και/ή του άλατος (π.χ. επί θεραπείας με υψηλές δόσεις διουρητικών). Αυτές οι καταστάσεις πρέπει να αποκατασταθούν πριν την έναρξη της θεραπείας.

#### *Στεφανιαία νόσος*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

#### *Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδος/Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια*

Όπως με όλα τα αγγειοδιασταλτικά, η επροσαρτάνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδος ή με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

#### *Μεταμόσχευση νεφρού*

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν προσφάτως σε μεταμόσχευση νεφρού.

#### *Κύηση*

Η αγωγή με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά την κύηση. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτική αντιυπερτασική αγωγή που να διαθέτει ένα καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση σε εγκυμοσύνη. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η αγωγή με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και, εάν απαιτείται, πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### *Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις*

Όπως έχει παρατηρηθεί για τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, η επροσαρτάνη και οι άλλοι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II είναι εμφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσεως σε άτομα της μαύρης φυλής σε σχέση με ασθενείς άλλων φυλών, πιθανόν εξαιτίας της υψηλότερης συχνότητας καταστάσεων χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των υπερτασικών της μαύρης φυλής.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό ιδιοσκεύσμα.

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

Καθώς σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις καλίου στον ορό και βάσει της εμπειρίας από τη χρήση άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμάκων που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. η ηπαρίνη, φάρμακα που περιέχουν τριμεθοπρίμη), μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου του ορού.

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

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα μπορεί να ενισχυθεί με τη συγχορήγηση άλλων αντιυπερτασικών.

Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με σκευάσματα λιθίου και αναστολείς του ΜΕΑ, έχουν αναφερθεί τοξικά φαινόμενα και αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό. Καθώς η πιθανότητα να συμβούν τα προαναφερθέντα μετά από χρήση επροσαρτάνης δεν μπορεί να αποκλεισθεί, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό κατά την διάρκεια συγχορήγησης επροσαρτάνης και λιθίου.

*In vitro* έχει αποδειχθεί ότι η επροσαρτάνη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450: CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E και 3A.

Όπως και με τους αναστολείς-ΜΕΑ, η ταυτόχρονη χρήση αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του καλίου στον ορό ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα επιβαρυνόμενη νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και να λαμβάνεται υπόψη ότι, μετά την έναρξη της συγχορηγούμενης θεραπείας και περιοδικά στο εξής, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Η παράλληλη χρήση λοσαρτάνης με το ΜΣΑΦ ινδομεθακίνη οδηγεί σε μείωση της αποτελεσματικότητας των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και δεν μπορεί να αποκλειστεί επίδραση από φάρμακα της ίδιας κατηγορίας.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### *Κύηση*

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

Επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογόνου δράσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν έδωσαν σαφή συμπεράσματα, εν τούτοις μία

μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Αν και δεν υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία από ελεγχόμενες μελέτες αναφορικά με τον κίνδυνο με τους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν και για αυτή την κατηγορία των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κρίνεται αναγκαία, οι ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικά σχήματα αντιυπερτασικής αγωγής που να διαθέτουν ένα καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση σε εγκυμοσύνη. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η αγωγή με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και, εάν απαιτείται, πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Έκθεση σε θεραπεία με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό πως επάγει φαινόμενα τοξικότητας στο έμβryo (μειωμένη νεφρική λειτουργία, oligoϋδράμνιο, καθυστέρηση κρανιακής οστεοποίησης) και στο νεογνό (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση που έχει υπάρξει έκθεση στους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μετά, συνιστάται ο υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Γαλουχία

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες αναφορικά με τη χρήση του Teveten κατά τη γαλουχία, το Teveten δεν συνιστάται κατά τη γαλουχία – ιδιαίτερα όταν θηλάζει νεογνίτητο ή πρόωρο νήπιο – και είναι προτιμότερα εναλλακτικά σχήματα αγωγής με καλύτερο προφίλ ασφαλείας.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δράση της επροσαρτάνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει μελετηθεί, αλλά με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα αυτή. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να εμφανιστεί αίσθημα ζάλης ή κόπωσης κατά την αντιυπερτασική αγωγή.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με επροσαρτάνη είναι η κεφαλαλγία και μη ειδικά συμπτώματα του γαστρεντερικού που παρατηρούνται στο 11% και 8% αντιστοίχως περίπου των ασθενών.

#### ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΑΓΩΓΗ ΕΠΡΟΣΑΡΤΑΝΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (n = 2316)

Κατηγορία οργάνων κατά το σύστημα MedDRA	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Διαταραχές του ανοσοποιητικού			Υπερευαισθησία*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Ζάλη*	
Αγγειακές διαταραχές			Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Ρινίτιδα	

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. εξάνθημα, κνησμός).	Αγγειοοίδημα*
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Γενικές γαστρεντερικές ενοχλήσεις (π.χ. ναυτία, διάρροια, έμετος)	
Γενικές διαταραχές και αντιδράσεις στην οδό χορήγησης		Εξασθένιση	

\* Δεν παρατηρήθηκε σε υψηλότερη συχνότητα από το εικονικό φάρμακο.

Επιπρόσθετα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές μελέτες, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία της επροσαρτάνης. Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα (άγνωστη).

#### *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών*

Μειωμένη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (π.χ. στένωση νεφρικής αρτηρίας).

#### *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

Αρθραλγία

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν αναφορικά με την υπέρβαση της δοσολογίας στον άνθρωπο. Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία για κατάποση δόσεων μέχρι και 12.000 mg. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν ανέφεραν συμπτώματα. Σε ένα περιστατικό, μετά από την κατάποση 12.000 mg επροσαρτάνης, σημειώθηκε κατάρρευση του κυκλοφορικού. Ο ασθενής ανένηψε πλήρως. Η πιθανότερη εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση. Εάν εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση πρέπει να αρχίσει υποστηρικτική αγωγή.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Επροσαρτάνη, Κωδικός ATC: C09CA02

Η επροσαρτάνη είναι ένας συνθετικός, δραστικός από το στόμα, μη-διφαινυλικός μη-τετραζολικός αποκλειστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Η αγγειοτενσίνη II είναι ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό και πρωταρχικά δρώσα ορμόνη του

συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με κύριο ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης.

Η επροσαρτάνη ανταγωνίζεται τη δράση της αγγειοτενσίνης II στην αρτηριακή πίεση, στην αιματική ροή του νεφρού και την έκκριση της αλδοστερόνης σε φυσιολογικούς εθελοντές. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης διατηρείται με σταθερό και ομαλό τρόπο για χρονικό διάστημα 24 ωρών χωρίς ορθοστατικό υποτασικό φαινόμενο πρώτης δόσης ή αντιδραστική ταχυκαρδία. Η διακοπή της θεραπείας με την επροσαρτάνη δεν οδηγεί σε φαινόμενο ταχείας ανάδρομης αύξησης (rebound) της αρτηριακής πίεσης.

Η επροσαρτάνη αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση (διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 95$ mmHg και  $< 115$  mmHg) και σοβαρή υπέρταση (διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 115$ mmHg και  $\leq 125$  mmHg).

Σε κλινικές μελέτες, δόσεις μέχρι 1200 mg ημερησίως για διάστημα 8 εβδομάδων, έχει αποδειχθεί πως είναι αποτελεσματικές, χωρίς να υπάρχει εμφανής σχέση μεταξύ των δόσεων και της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθυμητών ενεργειών που αναφέρθηκαν.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης δεν προκάλεσε μεταβολή της καρδιακής συχνότητας.

Στη μελέτη MOSES (morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention – νοσηρότητα και θνητότητα μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, σύγκριση επροσαρτάνης και νιτρενδιπίνης στη δευτερογενή πρόληψη) σε 1.405 υπερτασικούς ασθενείς με ιστορικό αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων δόθηκε αγωγή είτε επροσαρτάνης είτε νιτρενδιπίνης. Στην ομάδα της επροσαρτάνης, το 78% των ασθενών έλαβε 600 mg εφ'απάξ ημερησίως και το 12% μέχρι και 800 mg ημερησίως, όταν στην ομάδα της νιτρενδιπίνης το 47% έλαβε 10 mg και το 42% 20 mg ημερησίως (το 11% μέχρι και 40 mg) με ανοικτό, τυφλής αξιολόγησης τυχαιοποιημένο προοπτικό σχεδιασμό. Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο συμπεριελάμβανε ολική θνησιμότητα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (TIA – παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, PRIND – παρατεταμένη νευρολογική διαταραχή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και καρδιαγγειακά συμβάματα (ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, θανατηφόρο καρδιακή αρρυθμία) συμπεριλαμβανομένων και υποτροπιάζοντων συμβαμάτων. Οι στόχοι για την αρτηριακή πίεση πληρώθηκαν καλώς και στα δύο σκέλη της αγωγής και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο επιδείχθηκαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα για την ομάδα της επροσαρτάνης (μείωση του κινδύνου κατά 21%). Η ανάλυση του πρώτου συμβάματος έδωσε αριθμητική μείωση κατά 12% για το καταληκτικό σημείο των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και 30% για το καταληκτικό σημείο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αυτά τα αποτελέσματα προέκυψαν κυρίως από μείωση της συχνότητας εμφάνισης των TIA/ PRIND, ασταθούς στηθάγχης και καρδιακής ανεπάρκειας. Η ολική θνησιμότητα ήταν αριθμητικά ευνοϊκότερη για την νιτρενδιπίνη: στην ομάδα της επροσαρτάνης απεβίωσαν 57 από τους 681 ασθενείς έναντι 52 από τους 671 ασθενείς της ομάδας της νιτρενδιπίνης (λόγος κινδύνου 1,07 και 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,73-1,56 με  $p=0,725$ ). Θανατηφόρα και μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου σημειώθηκαν σε 18 έναντι 20 ασθενών και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε 36 έναντι 42 ασθενών, δηλ. αριθμητικά ευνοήθηκε η επροσαρτάνη. Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η επίδραση της επροσαρτάνης φαίνεται να είναι πιο σαφής σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν βήτα-αποκλειστές.

Η επροσαρτάνη δεν θίγει τους αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς του νεφρού. Σε φυσιολογικούς άρρενες ενήλικες η επροσαρτάνη αποδείχτηκε ότι αυξάνει τη μέση αποτελεσματική ροή του πλάσματος στο νεφρό. Η επροσαρτάνη δεν επιβαρύνει την νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η επροσαρτάνη δεν ελαττώνει την ταχύτητα της πειραματικής διήθησης σε φυσιολογικούς άρρενες, σε ασθενείς με υπέρταση ή σε ασθενείς με διαφόρου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Η επροσαρτάνη έχει νατριδιουρητικό αποτέλεσμα σε φυσιολογικά άτομα που έχουν τεθεί σε άναλο δίαιτα. Η επροσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και σε ασθενείς με διαφόρου βαθμού

νεφρική ανεπάρκεια χωρίς να προκαλεί κατακράτηση νατρίου ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η επροσαρτάνη δεν επηρεάζει σημαντικά την απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Η επροσαρτάνη δεν ενισχύει μηχανισμούς που σχετίζονται με τη βραδυκίνη (μέσω της δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης-ΜΕΑ), π.χ. το βήχα. Σε μία μελέτη που σχεδιάστηκε ειδικά για να συγκρίνει τη συχνότητα του βήχα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με την επροσαρτάνη σε σύγκριση με εκείνους που ελάμβαναν έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, η συχνότητα του ξηρού, επίμονου βήχα σε ασθενείς που ελάμβαναν την επροσαρτάνη (1,5%) ήταν σημαντικά χαμηλότερη ( $p < 0,05$ ) από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (5,4%). Σε μία άλλη μελέτη που ερευνήσε τη συχνότητα του βήχα σε ασθενείς που έβηχαν προηγουμένως, ενώ τους χορηγούνταν ένας αναστολέας του ΜΕΑ, η συχνότητα του ξηρού, επίμονου βήχα με την επροσαρτάνη ήταν 2,6%, ενώ με το εικονικό φάρμακο 2,7% και με ένα αναστολέα του ΜΕΑ 25,0% ( $p < 0,01$  για την επροσαρτάνη έναντι του αναστολέα του ΜΕΑ).

Σε τρεις κλινικές μελέτες ( $n=791$  ασθενείς) η αντιυπερτασική δράση της επροσαρτάνης αποδείχθηκε τουλάχιστον εξ ίσου αποτελεσματική με αυτήν της εναλαπρίλης (αναστολέα του ΜΕΑ), με μία μελέτη σε βαριά υπέρταση να δείχνει στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη ελάττωση της συστολικής πίεσης σε καθιστή και όρθια θέση για την επροσαρτάνη συγκριτικά με την εναλαπρίλη.

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

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

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

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος εφάπαξ χορήγηση 300mg επροσαρτάνης είναι περίπου 13%, λόγω της περιορισμένης από του στόματος απορρόφησης. Η μέγιστη συγκέντρωση της επροσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 1 έως 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγησή της σε νηστικά άτομα. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι ευθέως ανάλογες των χορηγούμενων δόσεων για εύρος δόσεων 100 ως 200 mg, αλλά αναλογικά μικρότερες για εύρος



δόσεων 400 ως 800 mg. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της επροσαρτάνης μετά την από του στόματος χορήγησή της είναι συνήθως 5 ως 9 ώρες. Η επροσαρτάνη δεν αθροίζεται σημαντικά κατά τη χρόνια χορήγηση. Η χορήγηση της επροσαρτάνης μαζί με τροφή καθυστερεί την απορρόφηση της πρώτης με μικρές μεταβολές (<25%) να παρατηρούνται στις  $C_{max}$  και AUC, χωρίς κλινικές συνέπειες.

Η σύνδεση της επροσαρτάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (περίπου 98%) και σταθερή για το εύρος των συγκεντρώσεων που επιτυγχάνονται με τις θεραπευτικές δόσεις. Η έκταση της σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, την ηπατική δυσλειτουργία ή την ελαφρά ως μέτριας βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια, αλλά έχει αποδειχθεί πως ελαττώνεται σε μικρό αριθμό ασθενών με βαριά νεφρική ανεπάρκεια.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση επισημασμένης με [ $^{14}C$ ] επροσαρτάνης, περίπου 61% της ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα κόπρανα και περίπου 37% στα ούρα. Μετά την από του στόματος χορήγηση [ $^{14}C$ ] επροσαρτάνης, περίπου 90% της ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα κόπρανα και περίπου 7% στα ούρα.

Μετά την από του στόματος και την ενδοφλέβια χορήγηση [ $^{14}C$ ] επροσαρτάνης στον άνθρωπο, η επροσαρτάνη ήταν η μόνη ουσία από το χορηγηθέν φάρμακο που ανευρέθηκε στο πλάσμα και τα κόπρανα. Στα ούρα, ποσοστό περίπου 20% της ραδιενέργειας που απεκκρίθηκε ήταν ένα ακύλιο του γλυκουρονιδίου της επροσαρτάνης, ενώ το υπόλοιπο 80% ήταν αμετάβλητη επροσαρτάνη.

Ο όγκος κατανομής της επροσαρτάνης είναι περίπου 13 λίτρα. Η ολική κάθαρση του πλάσματος είναι περίπου 130 ml/min. Η χοληφόρος και νεφρική απέκκριση συμβάλλουν στην αποβολή της επροσαρτάνης.

Οι τιμές των AUC και  $C_{max}$  για την επροσαρτάνη αυξάνονται στους υπερήλικες (κατά μέσον όρο περίπου στο διπλάσιο) αλλά τούτο δεν απαιτεί μεταβολές στη δοσολογία.

Μετά τη χορήγηση εφ' άπαξ δόσης 100 mg επροσαρτάνης, οι τιμές AUC για την επροσαρτάνη (αλλά όχι και για τη  $C_{max}$ ) αυξάνονται κατά μέσο όρο περίπου 40% σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι μέσες τιμές των AUC και  $C_{max}$  ήταν περίπου κατά 30% υψηλότερες σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-59 ml/min), περίπου κατά 50% υψηλότερες σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 5-29 ml/min) και περίπου κατά 60% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Δεν υπάρχει καμία διαφορά στη φαρμακοκινητική της επροσαρτάνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

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

#### Γενική τοξικότητα

##### *α) Οξεία τοξικότητα*

Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα σε επίμυες και ποντίκια που έλαβαν δόσεις ως και 3.000 mg/kg σωματικού βάρους, ούτε σε σκύλους που έλαβαν δόσεις ως και 1.000 mg/kg σωματικού βάρους.

##### *β) Χρόνια τοξικότητα*

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας, η επροσαρτάνη δεν επέφερε κάποιο τοξικό αποτέλεσμα σε επίμυες (μετά από του στόματος χορήγηση δόσεων μέχρι 1000 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως για διάστημα μέχρι και έξι μηνών). Στους σκύλους, η επροσαρτάνη επέφερε μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης) για δόσεις της τάξεως των 30 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως ή μεγαλύτερες, μετά την από του στόματος χορήγηση για

διάστημα ως και έξι μήνες αλλά οι τιμές των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα σε ένα χρόνο παρά τη συνεχιζόμενη χορήγηση του φαρμάκου.

γ) *Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη*

Σε κυοφορούντα κουνέλια, η επροσαρτάνη αποδείχτηκε πως προκαλεί θνησιμότητα των μητέρων και των εμβρύων για δόσεις 10 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως μόνο κατά το όψιμο στάδιο της κύησης. Τοξικές επιδράσεις στη μητέρα αλλά όχι και στο έμβρυο παρατηρήθηκαν για δόσεις 3 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως.

δ) *Μεταλλαξιγόνο δυναμικό*

Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιγόνο δυναμικό στο σύνολο των δοκιμασιών *in vitro* και *in vivo*.

ε) *Καρκινογένεση*

Δεν παρατηρήθηκε καρκινογένεση σε επίμυες και ποντικούς για δόσεις που τους χορηγήθηκαν μέχρι 600 ή 2.000 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως αντιστοίχως, για 2 έτη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνες δισκίων:

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose  
Pregelatinised starch  
Crospovidone  
Magnesium stearate  
Purified water

Επικάλυψη δισκίων:

Hypromellose (E464)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 400  
Polysorbate 80 (E433)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

Λευκές συσκευασίες blister από PVC/PCTFE/Alu ή λευκές συσκευασίες blister από PVC/PVDC/Alu.

Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αμοιβαία διαδικασία

Συσκευασίες σε blister:

Των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων  
Των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων  
Των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων  
Των 280 (10 x 28) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Συσκευασίες που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά  
Συσκευασίες blisters: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση

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

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.

Αγ. Δημητρίου 63,  
174 56 Άλιμος,  
Τηλ.: 210 9891 777

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

74510/18-11-2008

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

10-02-2000/18-11-2008

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

03-01-2019