

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valodip 5 mg/80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Valodip 5 mg/160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Valodip 10 mg/160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 5 mg/80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

### 5 mg/160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

### 10 mg/160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

### Valodip 5 mg/80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

καστανοκίτρινα, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με λοξοτομημένα άκρα και πιθανά σκούρα στίγματα (διάμετρος δισκίου: 8 mm, πάχος: 3,0 mm – 4,3 mm).

### Valodip 5 mg/160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

καστανοκίτρινα, οβάλ, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με πιθανά σκούρα στίγματα (διάσταση δισκίου: 13 mm x 8 mm, πάχος: 3,8 mm – 5,4 mm).

### Valodip 10 mg/160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ανοικτά καστανοκίτρινα, οβάλ, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (διάσταση δισκίου: 13 mm x 8 mm, πάχος: 3,8 mm – 5,4 mm).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Το Valodip ενδείκνυται σε ενήλικες των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης ή βαλσαρτάνης.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Valodip είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Το Valodip 5 mg/80 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν

ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 5 mg ή βαλσαρτάνης 80 mg.

Το Valodip 5 mg/160 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 5 mg ή βαλσαρτάνης 160 mg.

Το Valodip 10 mg/160 mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία αμλοδιπίνης 10 mg ή βαλσαρτάνης 160 mg ή με Valodip 5 mg/160 mg.

Το Valodip μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών (δηλαδή της αμλοδιπίνης και της βαλσαρτάνης) πριν τη μετάβαση στον σταθερό συνδυασμό. Όταν ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της απευθείας μετάβασης από τη μονοθεραπεία στο συνδυασμό σταθερής δόσης.

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

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Στην μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης στο πλάσμα.

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

Εφιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Valodip σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης. Η συνιστώμενη δοσολογία αμλοδιπίνης δεν έχει ακόμη καθοριστεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Κατά τη μετάβαση επιλεγμένων υπερτασικών ασθενών (βλ. παράγραφο 4.1) με ηπατική δυσλειτουργία σε αμλοδιπίνη ή Valodip, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη διαθέσιμη δόση αμλοδιπίνης σε μονοθεραπεία ή αμλοδιπίνης σε συνδυασμό, αντίστοιχα.

### Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, απαιτείται προσοχή όταν αυξάνεται η δοσολογία. Κατά τη μετάβαση επιλεγμένων ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών (βλ. παράγραφο 4.1) σε αμλοδιπίνη ή Valodip, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη διαθέσιμη δόση αμλοδιπίνης σε μονοθεραπεία ή αμλοδιπίνης σε συνδυασμό, αντίστοιχα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Valodip σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### **Τρόπος χορήγησης**

Από στόματος χρήση.

Συνιστάται να λαμβάνεται το Valodip με λίγο νερό.

#### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε παράγωγα διυδροπυριδινών, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση.
- Ταυτόχρονη χρήση του Valodip με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Σοβαρή υπόταση.
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Απόφραξη του χώρου εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια και αορτική στένωση υψηλού βαθμού).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

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

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

##### Κύηση

Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑII) δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑII θεωρείται απαραίτητη, ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαγιγνώσκεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑII πρέπει να διακόπτεται άμεσα, και εάν απαιτείται, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

##### Ασθενείς με υπονατρίαμια και/ή υποογκαιμία

Σοβαρή υπόταση παρατηρήθηκε στο 0,4% των ασθενών με μη επιλεγμένη υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Σε ασθενείς με ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (όπως είναι οι ασθενείς με υποογκαιμία και/ή υπονατρίαμια που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών) που λαμβάνουν αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, ενδέχεται να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση. Πριν από τη χορήγηση αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης συνιστάται διόρθωση αυτής της κατάστασης ή στενή ιατρική επίβλεψη κατά την έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστεί υπόταση με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγείται φυσιολογικός ορός με ενδοφλέβια έγχυση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση.

##### Υπερκαλιαιμία

Ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (ηπαρίνη κ.λπ.) πρέπει να γίνεται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου.

##### Στένωση νεφρικής αρτηρίας

Η αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση σε μονήρη νεφρό δεδομένου ότι η ουρία αίματος και η κρεατινίνη ορού μπορεί να αυξηθούν σε αυτούς τους ασθενείς.

### Μεταμόσχευση νεφρού

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την ασφαλή χρήση αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητη μέσω της χολής. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης είναι παρατεταμένος και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία. Η συνιστώμενη δοσολογία δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή αποφρακτικές διαταραχές των χοληφόρων.

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

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας της αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Στη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης.

### Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τον ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II βαλσαρτάνη καθώς η πρωτοπαθής νόσος επηρεάζει το σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης.

### Αγγειοοίδημα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη, έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος του λάρυγγα και της γλωττίδας, που προκαλεί απόφραξη αεραγωγών και/ή οίδημα προσώπου, χειλέων, φάρυγγα και/ή γλώσσας. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν αγγειοοίδημα στο παρελθόν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ. Η αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν αγγειοοίδημα και δεν πρέπει να χορηγείται εκ νέου.

### Καρδιακή ανεπάρκεια/μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου

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

Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE-2) με αμλοδιπίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας κατηγορίας III και IV σύμφωνα με την ταξινόμηση της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA), η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένο αριθμό αναφορών πνευμονικού οιδήματος παρά τη μη σημαντική διαφορά στην επίπτωση της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να

αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας.

### Στένωση αορτής και μιτροειδούς βαλβίδας

Όπως και με όλα τα άλλα αγγειοδιασταλτικά, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση μιτροειδούς βαλβίδας ή σημαντική στένωση αορτής που δεν είναι υψηλού βαθμού.

### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, ΑΥΑΠ ή αλυσκίρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, ΑΥΑΠ ή αλυσκίρηνης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

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

Το Valodip δεν έχει μελετηθεί σε άλλο πληθυσμό ασθενών εκτός από υπερτασικούς.

### *Νάτριο*

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

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

### Συνήθεις αλληλεπιδράσεις για το συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### Να λαμβάνονται υπόψη με την ταυτόχρονη χρήση

#### *Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες*

Οι συνήθως χρησιμοποιούμενοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (π.χ. άλφα αποκλειστές, διουρητικά) και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες υποτασικές δράσεις (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, άλφα αποκλειστές για τη θεραπεία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη) μπορεί να αυξήσουν την αντιυπερτασική δράση του συνδυασμού.

### Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με την αμλοδιπίνη

#### Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

#### *Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ*

Δεν συνιστάται η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ καθώς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα την αύξηση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

### Ταυτόχρονη χρήση κατά την οποία απαιτείται προσοχή

#### *Αναστολείς του CYP3A4*

Ταυτόχρονη χρήση αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς

πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική έκφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης.

*Επαγωγείς του CYP3A4 (αντιεπιληπτικοί παράγοντες [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, φωσφαινυτοΐνη, πριμιδόνη], ριφαμπικίνη, Υπερικόν το διάτρητον)*

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

#### *Σιμβαστατίνη*

Συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων αμλοδιπίνης 10 mg με σιμβαστατίνη 80 mg οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στη σιμβαστατίνη κατά 77% σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη μόνη της. Συνιστάται να περιορίζεται η δόση της σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη.

#### *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Σε ζώα, μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλέβιου δαντρολενίου παρατηρούνται θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενες με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται αποφυγή συγχρόνησης αποκλειστών διαύλων του ασβεστίου όπως η αμλοδιπίνη σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

#### *Να λαμβάνονται υπόψη με την ταυτόχρονη χρήση*

##### *Άλλα*

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

#### *Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με τη βαλσαρτάνη*

##### *Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται*

##### *Λίθιο*

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό καθώς και τοξικότητα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό κατά την ταυτόχρονη χρήση. Εάν χρησιμοποιείται επίσης και διουρητικό, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας από λίθιο πιθανόν να αυξηθεί περαιτέρω με την αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη.

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

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

##### *Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση*

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

Όταν οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ μπορεί να παρατηρηθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II και ΜΣΑΦ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της

νεφρικής λειτουργίας και σε αύξηση του καλίου στον ορό. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς και επαρκής ενυδάτωση του ασθενή.

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

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης *in vitro* με ιστούς ανθρώπινου ήπατος δείχνουν ότι η βαλσαρτάνη αποτελεί υπόστρωμα του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα ηπατικής εκροής MRP2. Η συγχορήγηση αναστολέων του μεταφορέα πρόσληψης (ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη) ή του μεταφορέα εκροής (ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη.

*Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με ΑΥΑ, αναστολείς ΜΕΑ ή αλίσκιρηνη*

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, ΑΥΑII ή αλίσκιρηνης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

*Άλλα*

Σε μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη, δεν έχουν διαπιστωθεί αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με τις ακόλουθες ουσίες: σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γλιβενκλαμίδη.

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

### Κύηση

*Αμλοδιπίνη*

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

*Βαλσαρτάνη*

Η χρήση των Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑII) δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ΑΥΑII αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν έχουν οδηγήσει σε σαφή συμπεράσματα. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Εφόσον δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία όσον αφορά τον κίνδυνο με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑII), μπορεί να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑII θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαγιγνώσκεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑII πρέπει να διακόπτεται άμεσα και εάν απαιτείται, πρέπει να ξεκινά κάποια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΥΑII κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).



Εάν η έκθεση σε ΑΥΑΠ έχει λάβει χώρα από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

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

### Θηλασμός

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με ένα ενδοτεταρτημοριακό εύρος 3 – 7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, επομένως το Valodip δεν συνιστάται σε αυτή τη περίοδο και προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένα προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη γαλουχία, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου νεογνού.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη.

#### *Βαλσαρτάνη*

Η βαλσαρτάνη δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων σε από στόματος δόσεις μέχρι και 200 mg/kg/ημέρα. Αυτή η δόση είναι 6 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο υπολογιζόμενη σε mg/m<sup>2</sup> (οι υπολογισμοί προϋποθέτουν από στόματος δόση 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 kg).

#### *Αμλοδιπίνη*

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

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

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη και οδηγούν οχήματα ή χειρίζονται μηχανήματα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους ότι μπορεί να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση περιστασιακά.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να έχει επηρεασθεί.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

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

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη	Αμλοδιπίνη	Βαλσαρτάνη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές	-	-
	Γρίπη	Συχνές	-	-
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης μειωμένα	-	-	Μη γνωστές
	Λευκοπενία	-	Πολύ σπάνιες	-
	Ουδετεροπενία	-	-	Μη γνωστές
	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα	-	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Όχι συχνές	-	-
	Υπερασβεστιαμία	Όχι συχνές	-	-
	Υπεργλυκαιμία	-	Πολύ σπάνιες	-
	Υπερλιπιδαιμία	Όχι συχνές	-	-
	Υπερουριχαιμία	Όχι συχνές	-	-
	Υποκαλιαιμία	Συχνές	-	-
	Υπονατριαίμια	Όχι συχνές	-	-
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	-	Όχι συχνές	-
	Άγχος	Σπάνιες	-	-
	Αϋπνία/διαταραχές ύπνου	-	Όχι συχνές	-
	Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης	-	Όχι συχνές	-
	Σύγχυση	-	Σπάνιες	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Μη φυσιολογικός συντονισμός	Όχι συχνές	-	-
	Ζάλη	Όχι συχνές	Συχνές	-
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές	-	-
	Δυσγευσία	-	Όχι συχνές	-
	Εξωπυραμιδικό σύνδρομο	-	Μη γνωστές	-
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	-
	Υπέρταση	-	Πολύ σπάνιες	-
	Παραισθησία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	-
	Περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια	-	Πολύ σπάνιες	-
	Υπνηλία	Όχι συχνές	Συχνές	-
	Συγκοπή	-	Όχι συχνές	-
Τρόμος	-	Όχι συχνές	-	

	Υπαισθησία	-	Όχι συχνές	-
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Σπάνιες	Όχι συχνές	-
	Μείωση οπτικής οξύτητας	Όχι συχνές	Όχι συχνές	-
	Εμβοές	Σπάνιες	Όχι συχνές	-
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Τίγγος	Όχι συχνές	-	Όχι συχνές
	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές	Συχνές	-
Καρδιακές διαταραχές	Συγκοπή	Σπάνιες	-	-
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές	-	-
	Αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)	-	Πολύ σπάνιες	-
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	-	Πολύ σπάνιες	-
	Έξαψη	-	Συχνές	-
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Σπάνιες	Όχι συχνές	-
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές	-	-
	Αγγειίτιδα	-	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
	Βήχας	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	-	Όχι συχνές	-
	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος	Όχι συχνές	-	-
	Ρινίτιδα	-	Όχι συχνές	-
	Κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου	-	Όχι συχνές	-
	Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές	-	-
	Διάρροια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	-
	Ξηροστομία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	-
	Δυσπεψία	-	Όχι συχνές	-
	Γαστρίτιδα	-	Πολύ σπάνιες	-
	Υπερπλασία των ούλων	-	Πολύ σπάνιες	-
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	-
	Παγκρεατίτιδα	-	Πολύ σπάνιες	-
	Έμετος	-	Όχι συχνές	-
	Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της χολερυθρίνης ορού	-	Πολύ σπάνιες*
Ηπατίτιδα		-	Πολύ σπάνιες	-
Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος		-	Πολύ σπάνιες	-

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	-	Όχι συχνές	-
	Αγγειοοίδημα	-	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
	Δερματίτιδα πομφολυγώδης	-	-	Μη γνωστές
	Ερύθημα	Όχι συχνές	-	-
	Πολύμορφο ερύθημα	-	Πολύ σπάνιες	-
	Εξάνθημα	Σπάνιες	Όχι συχνές	-
	Υπεριδρωσία	Σπάνιες	Όχι συχνές	-
	Αντίδραση φωτοευαισθησίας	-	Όχι συχνές	-
	Κνησμός	Σπάνιες	Όχι συχνές	Μη γνωστές
	Πορφύρα	-	Όχι συχνές	-
	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
	Αποχρωματισμός δέρματος	-	Όχι συχνές	-
	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος	-	Πολύ σπάνιες	-
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα	-	Πολύ σπάνιες	-
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	-	Πολύ σπάνιες	-
	Οίδημα Quincke	-	Πολύ σπάνιες	-
Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	-	Μη γνωστές	-	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	-
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	-
	Διόγκωση άρθρωσης	Όχι συχνές	-	-
	Μυϊκός σπασμός	Σπάνιες	Όχι συχνές	-
	Μυαλγία	-	Όχι συχνές	Μη γνωστές
	Οίδημα αστραγάλου	-	Συχνές	-
	Καρηβαρία	Σπάνιες	-	-
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κρεατινίνη ορού αυξημένη	-	-	Μη γνωστές
	Διαταραχή ούρησης	-	Όχι συχνές	-
	Νυκτουρία	-	Όχι συχνές	-
	Πολλακιουρία	Σπάνιες	Όχι συχνές	-
	Πολυουρία	Σπάνιες	-	-
	Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία	-	-	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ανικανότητα	-	Όχι συχνές	-
	Στυτική δυσλειτουργία	Σπάνιες	-	-
	Γυναικομαστία	-	Όχι συχνές	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Συχνές	Όχι συχνές	-
	Δυσφορία, αίσθημα κακουχίας	-	Όχι συχνές	-
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα προσώπου	Συχνές	-	-
	Έξαψη	Συχνές	-	-
	Θωρακικό άλγος μη	-	Όχι συχνές	-

	καρδιακό			
	Οίδημα	Συχνές	Συχνές	-
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	-	-
	Άλγος	-	Όχι συχνές	-
	Οίδημα με εντύπωμα	Συχνές	-	-
Παρακλινικές εξετάσεις	Κάλιο ορού αυξημένο	-	-	Μη γνωστές
	Αύξηση σωματικού βάρους	-	Όχι συχνές	-
	Μείωση σωματικού βάρους	-	Όχι συχνές	-

\* Κυρίως συμβατά με χολόσταση

#### Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με το συνδυασμό

Περιφερικό οίδημα, μια αναγνωρισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης, παρατηρήθηκε γενικά σε χαμηλότερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης απ' ό,τι σε εκείνους που έλαβαν μόνο αμλοδιπίνη. Σε διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης περιφερικού οιδήματος σε σχέση με τη δόση ήταν η ακόλουθη:

% ασθενών που εμφάνισαν περιφερικό οίδημα		Βαλσαρτάνη (mg)				
		0	40	80	160	320
Αμλοδιπίνη (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,90
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Η μέση συχνότητα εμφάνισης περιφερικού οιδήματος ομοιόμορφα σταθμισμένη σε όλο το εύρος των δόσεων ήταν 5,1% με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης.

#### Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα μεμονωμένα συστατικά

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν παραπάνω για το κάθε μεμονωμένο συστατικό (αμλοδιπίνη ή βαλσαρτάνη) μπορεί επίσης να αποτελέσουν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης, έστω και εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία.

<u>Αμλοδιπίνη</u>	
Συχνές	Υπνηλία, ζάλη, αίσθημα παλμών, κοιλιακό άλγος, ναυτία, οίδημα αστραγάλων.
Όχι συχνές	Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη, τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας), εμβοές, υπόταση, δύσπνοια, ρινίτιδα, έμετος, δυσπεψία, αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, υπεριδρωσία, κνησμός, εξάνθημα, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, άλγος, διαταραχή ούρησης, αυξημένη συχνότητα ούρησης, ανικανότητα, γυναικομαστία, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.
Σπάνιες	Σύγχυση
Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία, αλλεργικές αντιδράσεις, υπεργλυκαιμία, υπερτονία, περιφερική νευροπάθεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής), αγγειίτιδα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία ούλων, ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατικά ένζυμα αυξημένα*, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία.

<i>Μη γνωστές</i>	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
* κυρίως συμβατά με χολόσταση	
Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο	
<b>Βαλσαρτάνη</b>	
<i>Μη γνωστές</i>	Μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση αιματοκρίτη, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αύξηση καλίου στον ορό, αύξηση τιμών της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της χολερυθρίνης ορού, νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία, αύξηση της κρεατινίνης ορού, αγγειοίδημα, μυαλγία, αγγειίτιδα, υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της ορονοσίας.

#### 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: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με την αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη. Το πιο σημαντικό σύμπτωμα υπερδοσολογίας με βαλσαρτάνη είναι ενδεχομένως η έντονη υπόταση με ζάλη. Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και, ενδεχομένως, σε αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί εκσεσημασμένη και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

### Αντιμετώπιση

Εάν έγινε πρόσφατα κατάποση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πρόκλησης εμέτου ή πλύσης στομάχου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές αμέσως μετά τη λήψη αμλοδιπίνης ή έως και δύο ώρες μετά από αυτήν έχει αποδειχτεί ότι μειώνει σημαντικά την απορρόφηση της αμλοδιπίνης. Η κλινικά σημαντική υπόταση που οφείλεται σε υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη απαιτεί ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και της παρακολούθησης του όγκου των υγρών στην κυκλοφορία καθώς και της αποβολής ούρων. Ένα αγγειοσυσταλτικό μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χρήση του. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να αποβεί επωφελές όσον αφορά την αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Τόσο η βαλσαρτάνη όσο και η αμλοδιπίνη δεν είναι πιθανό να απομακρυνθούν με αιμοκάθαρση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, κωδικός ATC: C09DB01

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

### Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης και βαλσαρτάνης οδηγεί σε δοσοεξαρτώμενη αθροιστική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε όλο το εύρος της θεραπευτικής του δόσης. Η αντιυπερτασική δράση μίας εφάπαξ δόσης του συνδυασμού διατηρήθηκε για 24 ώρες.

#### *Κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο*

Περισσότεροι από 1.400 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη άπαξ ημερησίως σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές. Στις δοκιμές συμμετείχαν ενήλικες με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας μη επιλεγμένη ιδιοπαθή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 95$  και  $<110$  mmHg). Αποκλείστηκαν ασθενείς με υψηλούς καρδιαγγειακούς κινδύνους – καρδιακή ανεπάρκεια, διαβήτη τύπου I και ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου II και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εντός ενός έτους.

#### *Κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν σε μονοθεραπεία*

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων δοκιμή έδειξε ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης (κατώτατη διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $<90$  mmHg στο τέλος της δοκιμής) σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με βαλσαρτάνη 160 mg στο 75% των ασθενών που έλαβαν αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 10 mg/160 mg και στο 62% των ασθενών που έλαβαν αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 5 mg/160 mg, σε σύγκριση με το 53% των ασθενών που παρέμειναν στο σχήμα βαλσαρτάνης 160 mg. Η προσθήκη αμλοδιπίνης 10 mg και 5 mg οδήγησε σε περαιτέρω μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 6,0/4,8 mmHg και 3,9/2,9 mmHg αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρέμειναν στη μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη 160 mg.

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων δοκιμή έδειξε ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης (κατώτατη διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $<90$  mmHg στο τέλος της δοκιμής) σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg στο 78% των ασθενών που έλαβαν αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 10 mg/160 mg, σε σύγκριση με το 67% των ασθενών που παρέμειναν στο σχήμα αμλοδιπίνης 10 mg. Η προσθήκη βαλσαρτάνης 160 mg οδήγησε σε περαιτέρω μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 2,9/2,1 mmHg σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρέμειναν στο σχήμα μονοθεραπείας με αμλοδιπίνη 10 mg.

Η αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη μελετήθηκε επίσης σε μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη με 130 υπερτασικούς ασθενείς με μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση  $\geq 110$  mmHg και  $<120$  mmHg. Στη μελέτη αυτή (αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της μελέτης 171/113 mmHg), δοσολογικό σχήμα αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης 5 mg/160 mg που τιτλοποιήθηκε σε 10 mg/160 mg μείωσε την αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση κατά 36/29 mmHg σε σύγκριση με την κατά 32/28 mmHg μείωση που επετεύχθη με δοσολογικό σχήμα λισινοπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης 10 mg/12,5 mg που τιτλοποιήθηκε σε 20 mg/12,5 mg.

Σε δύο μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης, η δράση της αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης διατηρήθηκε για πάνω από ένα χρόνο. Απότομη διακοπή της αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης δεν έχει συσχετιστεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η ηλικία, το φύλο, η φυλή ή ο δείκτης μάζας σώματος ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) δεν επηρέασαν την ανταπόκριση στην αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη.

Η αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη δεν έχει μελετηθεί σε άλλο πληθυσμό ασθενών εκτός από υπερτασικούς. Η βαλσαρτάνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια. Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσυσπαστική στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.

### Αμλοδιπίνη

Το συστατικό αμλοδιπίνη του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στην άμεση χάλαση του αγγειακού λείου μυός, που προκαλεί μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε θέσεις σύνδεσης τόσο των διυδροπυριδινών όσο και των ουσιών που δεν ανήκουν στην ομάδα των διυδροπυριδινών. Οι διαδικασίες συστολής του καρδιακού μυός και του αγγειακού λείου μυός εξαρτώνται από τη μετακίνηση των εξωκυττάρων ιόντων ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα μέσω ειδικών διαύλων ιόντων.

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

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με το αποτέλεσμα τόσο σε νέους όσο και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης και σε αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και σε ενεργή νεφρική ροή πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, οι αιμοδυναμικές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια άσκησης (ή βηματισμού) σε ασθενείς με φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία που έλαβαν αμλοδιπίνη έχουν δείξει γενικά μικρή αύξηση του καρδιακού δείκτη χωρίς σημαντική επίδραση στο λόγο  $dP/dt$  ή στην τελοδιαστολική πίεση ή στον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας. Σε αιμοδυναμικές μελέτες, η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετιστεί με αρνητική ινότροπο δράση όταν χορηγήθηκε στο εύρος θεραπευτικών δόσεων σε υγιή ζώα και ανθρώπους, ακόμα και όταν συγχρηγήθηκε με βήτα αποκλειστές σε ανθρώπους.

Η αμλοδιπίνη δεν μεταβάλλει τη λειτουργία του φλεβοκόμβου ή την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα σε υγιή ζώα ή ανθρώπους. Σε κλινικές μελέτες όπου η αμλοδιπίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βήτα αποκλειστές σε ασθενείς είτε με υπέρταση είτε με στηθάγχη, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους.

### *Χρήση σε ασθενείς με υπέρταση*

Μια τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Αντιλιπιδαιμικής Θεραπείας για την Πρόληψη Καρδιακού Επεισοδίου (ALLHAT), διεξήχθη για να συγκρίνει νεότερες θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (αναστολέας ΜΕΑ) ως θεραπείες πρώτης γραμμής έναντι του διουρητικού θειαζιδίου, χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα στην ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών ή μεγαλύτεροι τυχαίοποιήθηκαν και



παρακολουθήθηκαν για μέσο διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένων: προηγούμενου εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (>6 μήνες πριν την ένταξη) ή άλλης τεκμηριωμένης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - χοληστερόλη <35 mg/dl ή <0,906 mmol/l (11,6%), διαγνωσθείσας υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή ηχοκαρδιογραφήματος (20,9%), ενεργού καπνίσματος (21,9%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν σύνθετο και περιελάμβανε θανατηφόρο στεφανιαία νόσο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας: σχετικός κίνδυνος (RR) 0,98, 95% CI (0,90-1,07),  $p=0,65$ . Από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (συνιστώσα ενός σύνθετου συνδυασμένου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης σε σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52],  $p < 0,001$ ). Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02],  $p=0,20$ .

### Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη είναι ένας χορηγούμενος από στόματος δραστικός, ισχυρός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Δρα εκλεκτικά στον υποδοχέα υποτύπου AT<sub>1</sub>, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα μετά από αποκλεισμό του υποδοχέα AT<sub>1</sub> με βαλσαρτάνη μπορεί να διεγείρουν τον μη αποκλεισμένο υποδοχέα υποτύπου AT<sub>2</sub>, ο οποίος φαίνεται ότι αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT<sub>1</sub>. Η βαλσαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT<sub>1</sub> και έχει πολύ μεγαλύτερη (περίπου 20.000 φορές) συγγένεια για τον υποδοχέα AT<sub>1</sub> απ' ό,τι για τον υποδοχέα AT<sub>2</sub>.

Η βαλσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ, επίσης γνωστό και ως κινινάση II, η οποία μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II και αποκκοδομεί τη βραδυκινίνη. Καθώς δεν παρατηρείται καμία επίδραση στο ΜΕΑ και καμία ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας P, οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II δεν είναι πιθανό να σχετίζονται με βήχα. Σε κλινικές δοκιμές όπου η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα ΜΕΑ, η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά ( $p < 0,05$ ) χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με βαλσαρτάνη απ' ό,τι στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αναστολέα ΜΕΑ (2,6% έναντι 7,9%, αντίστοιχα). Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ, 19,5% των ατόμων της δοκιμής που έλαβαν βαλσαρτάνη και 19,0% των ατόμων που έλαβαν ένα θειαζιδικό διουρητικό παρουσίασε βήχα, έναντι ποσοστού 68,5% των ασθενών που έλαβαν αναστολέα ΜΕΑ ( $p < 0,05$ ). Η βαλσαρτάνη δεν συνδέεται ή δεν αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή διαύλους ιόντων που είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρδιαγγειακή ρύθμιση.

Η χορήγηση βαλσαρτάνης σε ασθενείς με υπέρταση οδηγεί σε πτώση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεάζει τον καρδιακό ρυθμό.

Στους περισσότερους ασθενείς, μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης από στόματος, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης παρουσιάζεται εντός 2 ωρών, και η μέγιστη πτώση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται εντός 4-6 ωρών. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται για 24 ώρες μετά τη χορήγηση. Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης με οποιαδήποτε δόση επιτυγχάνεται εντός 2-4 εβδομάδων και διατηρείται κατά την μακροχρόνια θεραπεία. Απότομη διακοπή της βαλσαρτάνης δεν έχει συσχετιστεί με απότομη αντανακλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (φαινόμενο rebound) ή άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάματα.

Άλλα: Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

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

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 σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και στη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε 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 MEA και τους AYAII.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι AYAII δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Γραμμικότητα

Η αμλοδιπίνη και η βαλσαρτάνη παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική.

### Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη

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

### Αμλοδιπίνη

*Απορρόφηση:* Μετά την από στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων μονοθεραπείας αμλοδιπίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 6-12 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει υπολογιστεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 64% και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

*Κατανομή:* Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* με την αμλοδιπίνη έχουν δείξει ότι το 97,5% περίπου του κυκλοφορούντος φαρμάκου δεσμεύεται στις πρωτεΐνες πλάσματος.

*Βιομετασχηματισμός:* Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε εκτεταμένο βαθμό (περίπου 90%) στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

*Αποβολή:* Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής

αποβολής περίπου 30 έως 50 ώρες. Επίπεδα σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το 10% της αρχικής αμλοδιπίνης και το 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

### Βαλσαρτάνη

*Απορρόφηση:* Μετά την από του στόματος χορήγηση μονοθεραπείας βαλσαρτάνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 23%. Η τροφή μειώνει την έκθεση (όπως μετράται μέσω της AUC) στη βαλσαρτάνη κατά 40% περίπου και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) κατά 50% περίπου, αν και 8 ώρες περίπου μετά τη δόση οι συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες για την ομάδα των ασθενών που έλαβαν τροφή και για την ομάδα αυτών που δεν έλαβαν. Ωστόσο, αυτή η μείωση της AUC δεν συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση του θεραπευτικού αποτελέσματος, και επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

*Κατανομή:* Ο όγκος κατανομής της βαλσαρτάνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 17 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η βαλσαρτάνη δεν κατανέμεται εκτενώς στους ιστούς. Η βαλσαρτάνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες ορού (94-97%), κυρίως στη λευκωματίνη ορού.

*Βιομετασχηματισμός:* Η βαλσαρτάνη δεν μετασχηματίζεται σε μεγάλο βαθμό καθώς μόνο το 20% περίπου της δόσης ανιχνεύεται ως μεταβολίτες. Ένας μεταβολίτης υδροξέος έχει εντοπιστεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις (λιγότερο από το 10% της AUC της βαλσαρτάνης). Αυτός ο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά μη δραστήσιος.

*Αποβολή:* Η βαλσαρτάνη εμφανίζει κινητική πολυεχθετικής απομάκρυνσης ( $t_{1/2\alpha} < 1$  ώρας και  $t_{1/2\beta}$  περίπου 9 ώρες). Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 83% της δόσης) και στα ούρα (περίπου το 13% της δόσης), κυρίως ως αμετάβλητο φάρμακο. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της βαλσαρτάνης από το πλάσμα είναι περίπου 2 l/h και η νεφρική της κάθαρση είναι 0,62 l/h (περίπου το 30% της ολικής κάθαρσης). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό.

#### Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Ο χρόνος έως τις μέγιστες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος για τους νέους και τους ηλικιωμένους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, γεγονός που προκαλεί αυξήσεις στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και στο χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής. Η μέση συστηματική AUC της βαλσαρτάνης είναι μεγαλύτερη κατά 70% στους ηλικιωμένους απ' ό,τι στους νέους, επομένως απαιτείται προσοχή όταν αυξάνεται η δοσολογία.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία. Όπως αναμένεται για μια ουσία όπου η νεφρική κάθαρση αποτελεί μόνο το 30% της ολικής κάθαρσης από το πλάσμα, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστηματικής έκθεσης στη βαλσαρτάνη.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Είναι διαθέσιμα πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με συνεπακόλουθη αύξηση της AUC κατά 40-60% περίπου. Κατά μέσο όρο, σε ασθενείς με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας χρόνια ηπατική νόσο η έκθεση (μετρηθείσα με τιμές AUC) στη βαλσαρτάνη είναι δύο φορές μεγαλύτερη από αυτή των υγιών εθελοντών (με χαρακτηριστικά εξομοιωμένα ως προς την ηλικία, το φύλο και το σωματικό βάρος). Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.2).

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

#### Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις με πιθανή κλινική σημασία που παρατηρήθηκαν σε μελέτες με ζώα ήταν οι ακόλουθες:

Ιστοπαθολογικά σημεία φλεγμονής του αδενικού ιστού του στομάχου παρατηρήθηκαν σε αρσενικούς αρουραίους σε έκθεση 1,9 (βαλσαρτάνη) και 2,6 (αμλοδιπίνη) φορές περίπου τις κλινικές δόσεις των 160 mg βαλσαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης. Σε υψηλότερες εκθέσεις, υπήρξε εξέλκωση και διάβρωση του βλεννογόνου του στομάχου τόσο στους θηλυκούς όσο και στους αρσενικούς αρουραίους. Παρόμοιες αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης και στην ομάδα μονοθεραπείας με βαλσαρτάνη (έκθεση 8,5-11,0 φορές την κλινική δόση των 160 mg βαλσαρτάνης).

Αυξημένη επίπτωση και βαρύτητα νεφρικής σωληναριακής βασηοφιλίας/υαλίνωσης, διαστολής και παρουσίας νεφρικών κυλίνδρων, καθώς και διάμεσης λεμφοκυτταρικής φλεγμονής και υπερτροφίας του μέσου χιτώνα των αρτηριδίων παρατηρήθηκαν σε έκθεση 8-13 (βαλσαρτάνη) και 7-8 (αμλοδιπίνη) φορές τις κλινικές δόσεις των 160 mg βαλσαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης. Παρόμοιες μεταβολές παρατηρήθηκαν στην ομάδα μονοθεραπείας με βαλσαρτάνη (έκθεση 8,5-11,0 φορές την κλινική δόση των 160 mg βαλσαρτάνης).

Σε μια μελέτη εμβρυικής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν υψηλές επιπτώσεις διεσταλμένων ουρητήρων, δυσπλαστικών στοιχείων του στέρνου και μη οστεοποιημένων φαλαγγών εμπρόσθιων ποδών σε εκθέσεις περίπου 12 (βαλσαρτάνη) και 10 (αμλοδιπίνη) φορές τις κλινικές δόσεις των 160 mg βαλσαρτάνης και των 10 mg αμλοδιπίνης. Διεσταλμένοι ουρητήρες παρατηρήθηκαν επίσης στην ομάδα της μονοθεραπείας με βαλσαρτάνη (έκθεση 12 φορές την κλινική δόση των 160 mg βαλσαρτάνης). Στη συγκεκριμένη μελέτη καταγράφηκαν μόνο μέτριας βαρύτητας σημεία τοξικότητας στη μητέρα (μέτρια μείωση σωματικού βάρους). Το επίπεδο μη παρατήρησης αποτελέσματος όσον αφορά στις επιδράσεις στην ανάπτυξη, παρατηρήθηκε σε έκθεση τριπλάσια (βαλσαρτάνη) και τετραπλάσια (αμλοδιπίνη) της κλινικής έκθεσης (βάσει της AUC).

Όσον αφορά στις μεμονωμένες ουσίες δεν υπήρξαν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου δράσης, κλαστογένεσης ή καρκινογόνου δράσης.

#### Αμλοδιπίνη

##### *Αναπαραγωγική τοξικολογία*

Μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρουραίους και ποντικούς έχουν δείξει καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση νεογνών σε δοσολογίες περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τον άνθρωπο υπολογιζόμενες σε mg/kg.

##### *Επίδραση στη γονιμότητα*

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές\* τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 10 mg για τον άνθρωπο υπολογιζόμενη σε mg/m<sup>2</sup>). Σε μία

άλλη μελέτη με αρουραίους στην οποία αρσενικοί αρουραίοι έλαβαν βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση υπολογιζόμενη σε mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς επίσης και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματίδων και των κυττάρων Sertoli.

#### *Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση*

Δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς που έλαβαν στη διατροφή τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε επίπεδα ημερήσιας δοσολογίας των 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια και για τους αρουραίους ήταν δύο φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg υπολογιζόμενη σε mg/m<sup>2</sup>) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν αποκάλυψαν καμία σχετιζόμενη με το φάρμακο επίδραση είτε σε επίπεδο γονιδίων ή χρωμοσωμάτων.

\* Με βάση σωματικό βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

#### Βαλσαρτάνη

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

Σε αρουραίους, η χορήγηση δόσεων τοξικών για τη μητέρα (600 mg/kg/ημέρα) κατά τη διάρκεια των τελευταίων ημερών της κυοφορίας αλλά και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας οδήγησε σε χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης, χαμηλότερη αύξηση σωματικού βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη (αποκόλληση πτερυγίου ωτός και διάνοιξη ακουστικού πόρου) στους απογόνους (βλ. παράγραφο 4.6). Οι δόσεις αυτές στους αρουραίους (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο σε mg/m<sup>2</sup> (οι υπολογισμοί προϋποθέτουν χορήγηση από στόματος δόσης 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 kg).

Σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις βαλσαρτάνης (200 έως 600 mg/kg σωματικού βάρους) προκάλεσαν στους αρουραίους μείωση στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης) και υπήρχαν ενδείξεις για μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (ελαφρώς αυξημένη ουρία πλάσματος, και νεφρική σωληναριακή υπερπλασία και βασηοφιλία στους αρσενικούς). Αυτές οι δόσεις στους αρουραίους (200 έως 600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 6 και 18 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο υπολογιζόμενη σε mg/m<sup>2</sup> (οι υπολογισμοί προϋποθέτουν χορήγηση από στόματος δόσης 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 kg).

Όταν χορηγήθηκαν παρόμοιες δόσεις σε μάρμοζετ, οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιες αλλά πιο σοβαρές, ειδικότερα στους νεφρούς όπου οι μεταβολές εξελίχθηκαν σε νεφροπάθεια, η οποία συμπεριελάμβανε αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης.

Υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων των νεφρών παρατηρήθηκε επίσης και στα δύο είδη ζώων. Όλες οι μεταβολές θεωρήθηκε ότι προκλήθηκαν από τη φαρμακολογική δράση της βαλσαρτάνης η οποία προκαλεί παρατεταμένη υπόταση, ειδικότερα στα μάρμοζετ. Για τις θεραπευτικές δόσεις της βαλσαρτάνης στον άνθρωπο, η υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων των νεφρών δεν φαίνεται να έχει κάποια σημασία.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Μαννιτόλη  
Μαγνήσιο στεατικό  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Ποβιδόνη K25  
Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου  
Λαουρυλοθειικό νάτριο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Πολυβινυλαλκοόλη  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000  
Τάλκης  
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

36 Μήνες.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 5 mg/80 mg: Συσκευασία κυψέλης (φύλλο OPA/Alu/PVC//Alu): 30 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Δισκία 5 mg/160 mg και 10 mg/160 mg: Συσκευασία κυψέλης (φύλλο OPA/Alu/PVC//Alu): 30 και 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BILLEV FARMACIJA VZHOD, Parmova ulica 14, 1000 Ljubljana, Σλοβενία

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Valodip 5 mg/80 mg:

Valodip 5 mg/160 mg:

Valodip 10 mg/160 mg:

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

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

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>)