

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Coralia HCT 10 mg/320 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική), 320 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Καφέ-κίτρινα, οβάλ, αμφίκυρτα δισκία με λοξοτομημένα άκρα, με εντυπωμένα τα «NVR» στη μία πλευρά και «VFL» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης ως θεραπεία αντικατάστασης σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση ελέγχεται επαρκώς με συνδυασμό αμλοδιπίνης, βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης (HCT) που χρησιμοποιούνται είτε ως συνδυασμός τριών ξεχωριστών συστατικών είτε ως συνδυασμού ενός διπλού συστατικού και ενός απλού.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Coralía HCT είναι ένα δισκίο την ημέρα, να λαμβάνεται κατά προτίμηση το πρωί.

Πριν την αλλαγή σε Coralía HCT οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται με σταθερές δόσεις των μεμονωμένων συστατικών όταν λαμβάνονται την ίδια στιγμή. Η δόση του Coralía HCT θα πρέπει να βασίζεται στις δόσεις των μεμονωμένων συστατικών του συνδυασμού στην περίοδο της αλλαγής.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση του Coralía HCT είναι 10 mg/320 mg/25 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Coralía HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται έλεγχος των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης πλάσματος.

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω των συστατικών υδροχλωροθειαζίδης και βαλσαρτάνης, το Coralía HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης και επομένως το Coralía HCT δεν είναι κατάλληλο σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσος

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την χρήση του Coralia HCT, ιδιαίτερα στη μέγιστη δόση, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσο. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσο, ιδιαίτερα στη μέγιστη δόση του Coralia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Συνιστάται προσοχή, συμπεριλαμβανομένου του συχνότερου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης, σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα στη μέγιστη δόση του Coralia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Coralia HCT σε παιδιατρικό πληθυσμό (ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Τρόπος χορήγησης

Το Coralia HCT μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό, την ίδια ώρα της ημέρας και κατά προτίμηση το πρωί.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε λοιπές σουλφοναμίδες, σε παράγωγα των διυδροπυριδινών ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης-ΡΣΔ <30 ml/min/1,73 m²), ανουρία και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.
- Ανθιστάμενη υποκαλιαιμία, υπονατρίαζα, υπερασβεστιαζα και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με υποογκαιμία ή/και υπονατρίαζα

Σοβαρή υπόταση, στην οποία συμπεριλαμβάνεται η ορθοστατική υπόταση, διαπιστώθηκε στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τη μέγιστη δόση Coralia HCT (10 mg/320 mg/25 mg) σε σχέση με το 1,8% των ασθενών με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη (320 mg/25 mg), το 0,4% των ασθενών με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη (10 mg/320 mg) και το 0,2% των ασθενών με υδροχλωροθειαζίδη/αμλοδιπίνη (25 mg/10 mg) σε μια ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή μη επιπλεγμένη υπέρταση. Σε ασθενείς με ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης (όπως είναι οι ασθενείς με μειωμένο όγκο και/ή νάτριο που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών) που λαμβάνουν ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AYAI), ενδέχεται να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση. Πριν από τη χορήγηση του Coralia HCT συνιστάται η διόρθωση αυτής της κατάστασης ή η στενή ιατρική επίβλεψη κατά την έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστεί σοβαρή υπόταση από τη λήψη του Coralia HCT, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και εάν είναι απαραίτητο, να του χορηγείται φυσιολογικός ορός σε ενδοφλέβια έγχυση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόλις σταθεροποιηθεί η αρτηριακή πίεση του ασθενούς.

Μεταβολές των ηλεκτρολυτών ορού

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Στην ελεγχόμενη δοκιμή του Coralia HCT, οι αντενεργές δράσεις της βαλσαρτάνης 320 mg και της υδροχλωροθειαζίδης 25 mg στο κάλιο ορού σχεδόν εξουδετέρωναν η μία την άλλη σε πολλούς ασθενείς. Σε άλλους ασθενείς, μπορεί να είναι κυρίαρχη η μία ή η άλλη δράση. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικοί προσδιορισμοί των ηλεκτρολυτών ορού προς ανίχνευση πιθανής διαταραχής του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται περιοδική μέτρηση των ηλεκτρολυτών του ορού και ιδιαίτερα του καλίου σε κατάλληλα διαστήματα για να εντοπιστεί πιθανή ηλεκτρολυτική διαταραχή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως νεφρική δυσλειτουργία, θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ιστορικό προηγούμενων ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Βαλσαρτάνη

Η ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (ηπαρίνη κτλ), δεν συνιστάται. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου όπως απαιτείται.

Υδροχλωροθειαζίδη

Κατά τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, έχει αναφερθεί υποκαλιαιμία.

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, έχει συσχετισθεί με υπονατριαιμία και υπογλυκαιμική αλκάλωση. Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, αυξάνουν την αποβολή μαγνησίου στα ούρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησαιμία. Η αποβολή ασβεστίου μειώνεται με τα θειαζιδικά διουρητικά. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του Coralia HCT για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (PΣΔ >30 ml/min/1,73 m²). Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται τακτική παρακολούθηση του καλίου ορού, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος όταν χρησιμοποιείται Coralia HCT.

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Coralia HCT σε ασθενείς με μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή στένωση σε μονήρη νεφρό.

Μεταμόσχευση νεφρού

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης του Coralia HCT σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη μέσω της χολής, ενώ η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε εκτεταμένο βαθμό από το ήπαρ. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης και επομένως, το Coralia HCT δεν είναι κατάλληλο σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσος

Ως αποτέλεσμα της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, είναι πιθανό 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 δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης έχει συνδεθεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και (σπάνια) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο. Παρόμοιες εκβάσεις έχουν αναφερθεί με τη βαλσαρτάνη.

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

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσο, ιδιαίτερα στη μέγιστη

δόση του Coralia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, εφόσον τα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών είναι περιορισμένα.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια
Όπως και με όλα τα αγγειοδιασταλτικά, ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, ή αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Κύηση

Οι Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΥΑΙΙ) δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΙΙ θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για την χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑΙΙ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τον ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II βαλσαρτάνη, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης δεν είναι ενεργοποιημένο. Επομένως, το Coralia HCT δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Λοιπές μεταβολικές διαταραχές

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η σημαντική υπερασβεστιασμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Coralia HCT, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Γενικά

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενη υπερευαισθησία σε άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Συνιστάται προσοχή, συμπεριλαμβανομένου του συχνότερου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης, σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα στη μέγιστη δόση του Coralia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με το Coralia HCT. Επομένως, σε αυτή την παράγραφο παρέχονται μόνο πληροφορίες σχετικά με

αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστά για τις επιμέρους δραστικές ουσίες.

Ωστόσο, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι το Coralia HCT μπορεί να αυξήσει την υποτασική επίδραση λοιπών αντιυπερτασικών παραγόντων.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Επιμέρους συστατικό του Coralia HCT	Γνωστές αλληλεπιδράσεις με τους εξής παράγοντες	Αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Βαλσαρτάνη και HCT	Λίθιο	Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό καθώς και περιστατικά τοξικότητας κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων του ΜΕΑ και θειαζιδών, όπως η υδροχλωροθειαζίδη. Παρά την έλλειψη εμπειρίας όσον αφορά την ταυτόχρονη χρήση βαλσαρτάνης και λιθίου, ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Εάν ένας τέτοιος συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).
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, θεωρείται απαραίτητο ένα φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου, συνιστάται συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα.

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

Επιμέρους συστατικό του Coralia HCT	Γνωστές αλληλεπιδράσεις με τους εξής παράγοντες	Αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Αμλοδιπίνη	Αναστολείς του CYP3A4 (δηλ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη)	Μια μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς έδειξε ότι η διλτιαζέμη αναστέλλει το μεταβολισμό της αμλοδιπίνης, πιθανώς μέσω του CYP3A4 (η συγκέντρωση στο πλάσμα αυξάνεται κατά περίπου 50% και η επίδραση της αμλοδιπίνης αυξάνεται). Η πιθανότητα, ότι ισχυρότεροι αναστολείς του CYP3A4 (δηλαδή, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα σε μεγαλύτερο βαθμό από τη διλτιαζέμη, δεν μπορεί να αποκλειστεί.
	Αναστολείς του CYP3A4 (αντιεπιληπτικοί παράγοντες [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαιντοΐνη, φωσφαιντοΐνη, πριμιδόνη],	Η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Ενδείκνυται η κλινική παρακολούθηση, με πιθανή τροποποίηση της δόσης της αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τον επαγωγέα και μετά τη διακοπή της.

	ριφαμπικίνη, υπερίκον το διάτρητον [βαλσαμόχορτο St. John's])	
Βαλσαρτάνη και HCT	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων COX-2, ακετυλοσαλικυλικού οξέος (>3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ μπορεί να εξασθενήσουν την αντιυπερτασική δράση και των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και της υδροχλωροθειαζίδης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση Coralia HCT με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αύξηση του καλίου ορού. Επομένως, συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς και η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.
Βαλσαρτάνη και HCT	Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού	Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού και ΗΚΓ όταν χορηγείται προϊόν που περιέχει υδροχλωροθειαζίδη με παράγοντες που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδας, αντιαρρυθμικά) και με τους παρακάτω παράγοντες που επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (συμπεριλαμβάνονται μερικά αντιαρρυθμικά), εφόσον η υποκαλιαιμία είναι παράγοντας προδιάθεσης για την εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου. <ul style="list-style-type: none"> - Αντιαρρυθμικά Τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη) - Αντιαρρυθμικά Τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη) - Ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοροπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπιρίδη, σουλτοπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη, μεθαδόνη) - Λοιπά (π.χ. βεπριδίλη, σισαπρίδη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη i.v., αλοφαντρίνη, κετανσερίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, μοξιφλοξασίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη i.v.)
HCT	Οινόπνευμα, αναισθητικά και κατασταλτικά Αμανταδίνη	Ενδέχεται να εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση.
	Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη)	Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.
	Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες)	Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη), προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου.
	– Μετοφορμίνη	Μπορεί να αποδειχθεί απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης και των λαμβανόμενων από το στόμα αντιδιαβητικών παραγόντων. Η μετοφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή

	λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη.
<i>Β-αναστολείς και διαζοξίδη</i>	Η παράλληλη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αναστολείς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.
<i>Καρβαμαζεπίνη</i>	Ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη παράλληλα με καρβαμαζεπίνη μπορεί να αναπτύξουν υπονατριαιμία. Συνεπώς, θα πρέπει σε αυτούς τους ασθενείς να δίνονται συμβουλές σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπονατριαιμίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται ανάλογα.
<i>Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης</i>	Παρουσία χολεστυραμίνης και λοιπών ρητινών ανταλλαγής ανιόντων μειώνεται η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης.
<i>Κυκλοσπορίνη</i>	Η παράλληλη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.
<i>Κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη)</i>	Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.
<i>Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας</i>	Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία μπορεί να παρουσιαστεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες που ευνοούν την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών.
<i>Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου</i>	Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.
<i>Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κάλιο (καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, υπακτικά, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, πενικιλίνη G, παράγωγα σαλικυλικού οξέος)</i>	Παρουσία καλιουρητικών διουρητικών, κορτικοστεροειδών, υπακτικών, αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), αμφοτερικίνης, καρβενoxολόνης, πενικιλίνης G και παραγώγων σαλικυλικού οξέος, μπορεί να αυξηθεί η υποκαλιαιμική επίδραση της υδροχλωροθειαζίδης. Εάν πρόκειται να χορηγηθούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα.

<i>Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινοπυραζόνη και αλλοπουρινόλη)</i>	Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινοπυραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.
<i>Μεθυλντόπα</i>	Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.
<i>Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη)</i>	Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των παραγώγων του κουραρίου.
<i>Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)</i>	Η επίδραση των αγγειοδραστικών αμινών μπορεί να μειωθεί.
<i>Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου</i>	Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού.

Καμία αλληλεπίδραση

Επιμέρους συστατικό του Coralia HCT	Γνωστές αλληλεπιδράσεις με τους εξής παράγοντες	Αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Βαλσαρτάνη	<i>Λοιποί (σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γλιβενκλαμίδη)</i>	Σε μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη, δεν έχουν διαπιστωθεί αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με τις παρακάτω ουσίες: σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γλιβενκλαμίδη. Ορισμένες από αυτές τις ουσίες μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το συστατικό της υδροχλωροθειαζίδης του Coralia HCT (βλ. αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την HCT).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Αμλοδιπίνη

Δεδομένα σε περιορισμένο αριθμό κυήσεων δεν δείχνουν ανεπιθύμητες ενέργειες της αμλοδιπίνης και λοιπών ανταγωνιστών των υποδοχέων ασβεστίου στην υγεία του εμβρύου. Ωστόσο, ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος παρατεταμένου τοκετού.

Βαλσαρτάνη

Η χρήση των Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΥΑΙΙ) δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ΑΥΑΙΙ

αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από χρήση αναστολέων ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν έχουν καταλήξει σε σαφές συμπέρασμα. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση εμφάνισης κινδύνου. Παρόλο που δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τη χρήση Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΥΑΙΙ), μπορεί να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΙΙ θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για την χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑΙΙ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΥΑΙΙ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο 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 ΑΥΑΙΙ έλαβε χώρα από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου με υπερήχους.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες εκτέθηκαν σε ΑΥΑΙΙ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά την κύηση, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία και μπορεί να σχετίζονται με άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συμβεί σε ενηλίκους.

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του Coralia HCT σε έγκυες γυναίκες. Βασιζόμενοι στα υπάρχοντα δεδομένα για τα συστατικά του φαρμάκου, η χρήση του Coralia HCT δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης ή/και της αμλοδιπίνης κατά το θηλασμό. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, η χρήση του Coralia HCT δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με εγκατεστημένο προφίλ ασφαλείας, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ασφαλείας του Coralia HCT που παρουσιάζεται παρακάτω, βασίζεται σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το Coralia HCT και τα γνωστά προφίλ ασφαλείας των επιμέρους

συστατικών αμλοδιπίνης, βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης.

Πληροφορίες για το Coralía HCT

Η ασφάλεια του Coralía HCT έχει αξιολογηθεί στη μέγιστη δόση των 10 mg/320 mg/25 mg σε μία ελεγχόμενη, βραχυχρόνια (8 εβδομάδες) κλινική μελέτη με 2.271 ασθενείς, από τους οποίους 582 έλαβαν βαλσαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικώς ήπιες και παροδικής φύσης και μόνο όχι συχνά απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας. Σε αυτή την ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με δραστικό φάρμακο, τα συχνότερα αίτια για διακοπή της θεραπείας με Coralía HCT ήταν η ζάλη και η υπόταση) (0,7%).

Στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη 8-εβδομάδων, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με αγωγή με τριπλή θεραπεία σε σύγκριση με τις γνωστές επιδράσεις των συστατικών της μονοθεραπείας ή της διπλής θεραπείας.

Στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 8-εβδομάδων, οι μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό Coralía HCT ήταν μικρές και συνεπείς με το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης των παραγόντων της μονοθεραπείας. Η παρουσία βαλσαρτάνης στον τριπλό συνδυασμό μετρίασε την υποκαλιαμική επίδραση της υδροχλωροθειαζίδης.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατίθενται κατά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος σύμφωνα με το MedDRA και συχνότητα, αφορούν το Coralía HCT (αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/HCT) και την αμλοδιπίνη, την βαλσαρτάνη και την HCT μεμονωμένα.

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$, συχνές: $\geq 1/100$, $< 1/10$, όχι συχνές: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, σπάνιες: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Coralía HCT	Αμλοδιπίνη	Βαλσαρτάνη	HCT
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ακοκκιοκυττάρωση, καταστολή του μυελού των οστών	--		--	Πολύ σπάνιες
	Μείωση αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη	--	--	Μη γνωστές	--
	Αιμολυτική αναιμία	--	--	--	Πολύ σπάνιες
	Λευκοπενία	--	Πολύ σπάνιες	--	Πολύ σπάνιες
	Ουδετεροπενία	--	--	Μη γνωστές	--
	Θρομβοπενία	--	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	--	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές	Πολύ σπάνιες

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Όχι συχνές	--	--	--
	Υπερασβεστιαμία	Όχι συχνές	--	--	Σπάνιες
	Υπεργλυκαιμία	--	Πολύ σπάνιες	--	Σπάνιες
	Υπερλιπιδαιμία	Όχι συχνές	--	--	--
	Υπερουριχαιμία	Όχι συχνές	--	--	Όχι συχνές
	Υποχλωρραιμική αλκάλωση	--	--	--	Πολύ σπάνιες
	Υποκαλιαιμία	Συχνές	--	--	Συχνές
	Υπομαγνησιαιμία	--	--	--	Όχι συχνές
	Υπονατρία	Όχι συχνές	--	--	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	--	--	--	Σπάνιες
	Αϋπνία/ διαταραχές ύπνου	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Σπάνιες
	Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης	--	Όχι συχνές	--	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Μη φυσιολογικός συντονισμός	Όχι συχνές	--	--	--
	Ζάλη	Συχνές	Συχνές	--	Σπάνιες
	Ζάλη θέσης, ζάλη προσπάθειας	Όχι συχνές	--	--	--
	Δυσγευσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Εξωπυραμидικό σύνδρομο	--	Μη γνωστές	--	--
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	--	Σπάνιες
	Υπέρταση	--	Πολύ σπάνιες	--	--
	Λήθαργος	Όχι συχνές	--	--	--
	Παραισθησία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Σπάνιες
	Περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	--	--
	Υπνηλία	Όχι συχνές	Συχνές	--	--
	Συγκοπή	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Τρόμος	--	Όχι συχνές	--	--
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτικές διαταραχές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Όχι συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	--	Όχι συχνές	--	--
	Τίγγος	Όχι συχνές	--	Όχι συχνές	--

Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	--	Συχνές	--	--
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές	--	--	--
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβάνεται η βραδυκαρδία, η κοιλιακή ταχυκαρδία και η κολπική μαρμαρυγή)	--	Πολύ σπάνιες	--	Σπάνιες
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	--	Πολύ σπάνιες	--	--
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	--	Συχνές	--	--
	Υπόταση	Συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές	--	--	Όχι συχνές
	Φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα	Όχι συχνές	--	--	--
	Αγγειίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές	--
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές	--
	Δύσπνοια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Αναπνευστική δυσχέρεια, πνευμονικό οίδημα, πνευμονίτιδα	--	--	--	Πολύ σπάνιες
	Ρινίτιδα	--	Όχι συχνές	--	--
	Ερεθισμός του λαιμού	Όχι συχνές	--	--	--

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακή δυσφορία, άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
	Απόπνοια	Όχι συχνές	--	--	--
	Μεταβολή εντερικών συνηθειών	--	Όχι συχνές	--	--
	Δυσκοιλιότητα	--	--	--	Σπάνιες
	Μειωμένη όρεξη	--	--	--	Όχι συχνές
	Διάρροια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Σπάνιες
	Ξηροστομία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Δυσπεψία	Συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Γαστρίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--	--
	Υπερπλασία ούλων	--	Πολύ σπάνιες	--	--
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	--	Όχι συχνές
	Παγκρεατίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--	Πολύ σπάνιες
	Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση ηπατικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της χολερυθρίνης ορού	--	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές	--
	Ηπατίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--	--
	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος	--	Πολύ σπάνιες	--	Σπάνιες

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	--	Όχι συχνές	--	
	Αγγειοοίδημα	--	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές	--
	Δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες με δερματικό ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου	--	--	--	Πολύ σπάνιες
	Πολύμορφο ερύθημα	--	Πολύ σπάνιες	--	--
	Εξάνθημα	--	Όχι συχνές	--	--
	Υπερίδρωση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Αντίδραση φωτοευαισθησίας*	--	--	--	Σπάνιες
	Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	--
	Πορφύρα	--	Όχι συχνές	--	Σπάνιες
	Εξάνθημα	--	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Όχι συχνές
	Αποχρωματισμός δέρματος	--	Όχι συχνές	--	--
	Κνίδωση	--	Πολύ σπάνιες	--	Όχι συχνές
	Νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση	--	--	--	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	--	Όχι συχνές	--	--
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Οίδημα στις αρθρώσεις	Όχι συχνές	--	--	--
	Μυϊκός σπασμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Μυϊκή αδυναμία	Όχι συχνές	--	--	--
	Μυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	--
	Άλγος στα άκρα	Όχι συχνές	--	--	--

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αύξηση κρεατινίνης ορού	Όχι συχνές	--	Μη γνωστές	--
	Διαταραχή της ούρησης		Όχι συχνές		
	Νυκτουρία	--	Όχι συχνές	--	--
	Πολλακιουρία	Συχνές	Όχι συχνές		
	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Όχι συχνές	--	--	--
	Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία	--	--	Μη γνωστές	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Όχι συχνές
	Γυναικομαστία		Όχι συχνές	--	--
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αβασία, διαταραχή βαδίσματος	Όχι συχνές	--	--	--
	Εξασθένιση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Δυσφορία, αίσθημα κακουχίας	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	--
	Μη καρδιακό θωρακικό άλγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Οίδημα	Συχνές	Συχνές	--	--
	Άλγος	--	Όχι συχνές	--	--
Έρευνες	Αύξηση λιπιδίων		--		Συχνές
	Αύξηση ουρίας αίματος	Όχι συχνές	--	--	--
	Αύξηση ουρικού οξέος αίματος	Όχι συχνές	--	--	
	Γλυκοζουρία				Σπάνιες
	Μείωση καλίου ορού	Όχι συχνές	--	--	--
	Αύξηση καλίου ορού	--	--	Μη γνωστές	--
	Αύξηση σωματικού βάρους	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Μείωση σωματικού βάρους	--	Όχι συχνές	--	--

* Βλ. παράγραφο 4.4. Φωτοευαισθησία

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το Coralia HCT. Το κυριότερο σύμπτωμα της 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. Με την αμλοδιπίνη έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση, που περιλαμβάνει καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

Θεραπεία

Αμλοδιπίνη/Βαλσαρτάνη/Υδροχλωροθειαζίδη

Η κλινικά σημαντική υπόταση που οφείλεται σε υπερδοσολογία με Coralía HCT απαιτεί την 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 προσπάθεια να αντιστραφούν οι επιδράσεις του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Αμλοδιπίνη

Εάν έγινε πρόσφατα η 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 αμλοδιπίνη είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση.

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με έλλειψη ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωριαιμία) και υποογκαιμία που προκύπτει από υπερβολική διούρηση. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς ή/και να τονίσει την αρρυθμία που συνδέεται με την ταυτόχρονη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο βαθμός στον οποίο απομακρύνεται η υδροχλωροθειαζίδη με αιμοδιύλιση δεν έχει τεκμηριωθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, απλοί (βαλσαρτάνη), συνδυασμοί με παράγωγα της διυδροπυριδίνης (αμλοδιπίνη) και θειαζιδικά διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη), κωδικός ATC: C09DX01 βαλσαρτάνη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη.

Το Coralía HCT συνδυάζει τρεις αντιυπερτασικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης προκειμένου να ελεγχθεί η αρτηριακή πίεση των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση: η αμλοδιπίνη ανήκει στην ομάδα των ανταγωνιστών του ασβεστίου, η βαλσαρτάνη στην ομάδα των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει στην ομάδα των θειαζιδικών διουρητικών. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών έχει αθροιστική αντιυπερτασική επίδραση.

Αμλοδιπίνη/Βαλσαρτάνη/Υδροχλωροθειαζίδη

Το Coralía HCT μελετήθηκε σε μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς. Συνολικά 2.271 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση (η μέση αρχική συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν 170/107 mmHg) έλαβαν θεραπείες με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10 mg/320 mg/25 mg, βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320 mg/25 mg, αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 10 mg/320 mg ή υδροχλωροθειαζίδη/αμλοδιπίνη 25 mg/10 mg. Στην έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν χαμηλότερες δόσεις της συνδυασμένης θεραπείας και τιτλοποιήθηκαν στην πλήρη θεραπευτική δόση έως την εβδομάδα 2.

Την εβδομάδα 8, οι μέσες μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 39,7/24,7 mmHg με Coralia HCT, 32,0/19,7 mmHg με βάλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, 33,5/21,5 mmHg με αμλοδιπίνη/βάλσαρτάνη και 31,5/19,5 mmHg με αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη. Η τριπλή συνδυασμένη θεραπεία ήταν στατιστικά ανώτερη από καθεμιά από τις τρεις διπλές συνδυασμένες θεραπείες ως προς τη μείωση της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Οι μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το Coralia HCT ήταν κατά 7,6/5,0 mmHg μεγαλύτερες από ότι με τη βάλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, κατά 6,2/3,3 mmHg μεγαλύτερες από ότι με την αμλοδιπίνη/βάλσαρτάνη και κατά 8,2/5,3 mmHg μεγαλύτερες από ότι με την αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη. Η πλήρης επίδραση μείωσης της αρτηριακής πίεσης επιτεύχθηκε μετά από 2 εβδομάδες λήψης της μέγιστης δόσης του Coralia HCT. Στατιστικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών πέτυχαν ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg) με Coralia HCT (71%) σε σχέση με καθεμιά από τις τρεις διπλές συνδυασμένες θεραπείες (45-54%) ($p < 0,0001$).

Σε μια υποομάδα 283 ασθενών που εστίαζε στην παρακολούθηση της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης, παρατηρήθηκαν κλινικά και στατιστικά ανώτερες μειώσεις της 24-ωρης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με τον τριπλό συνδυασμό σε σύγκριση με την βάλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, την βάλσαρτάνη/αμλοδιπίνη και την υδροχλωροθειαζίδη/αμλοδιπίνη.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη, που είναι ένα από τα συστατικά του Coralia HCT, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στην χάλωση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, που προκαλεί μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται σε σημεία σύνδεσης τόσο των διυδροπυριδινών όσο και των μη-διυδροπυριδινών. Οι συσταλτικές διαδικασίες του καρδιακού και αγγειακού λείου μυός εξαρτώνται από την είσοδο των εξωκυττάρων ιόντων ασβεστίου σε αυτά τα κύτταρα διαμέσου συγκεκριμένων διαύλων ιόντων.

Μετά από χορήγηση θεραπευτικών δόσεων σε υπερτασικούς ασθενείς, η αμλοδιπίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, οδηγώντας 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 συσχετίζονται με το αποτέλεσμα και σε νέους και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων και σε αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της δραστηκής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Βάλσαρτάνη

Η βάλσαρτάνη είναι ένας χορηγούμενος από του στόματος δραστικός, ισχυρός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Δρα εκλεκτικά στον υπότυπο υποδοχέα AT₁, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτασίνης II.

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

Στην πλειονότητα των ασθενών, μετά τη χορήγηση μίας δόσης από του στόματος, η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται εντός 2 ωρών, και η μέγιστη πτώση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται εντός 4-6 ωρών. Η αντιυπερτασική δράση παραμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μετά τη χορήγηση. Με επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης με οποιαδήποτε δόση επιτυγχάνεται εντός 2-4 εβδομάδων.

Υδροχλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στο άπω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς NaCl στο άπω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδών είναι μέσω της αναστολής του συμμεταφορέα Na^+Cl^- ίσως με τον ανταγωνισμό για το σημείο Cl^- , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ίσο βαθμό κατά προσέγγιση και έμμεσα, μέσω της διουρητικής δράσης, που μειώνει τον όγκο του πλάσματος, με συνακόλουθες αυξήσεις της δράσης της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της έκκρισης καλίου μέσω των ούρων και μείωση του καλίου του ορού.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων αντιπαρήλθε της υποχρέωσης για κατάθεση των αποτελεσμάτων των μελετών με Coralía HCT σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ιδιοπαθή υπέρταση. Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες στην παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γραμμικότητα

Η αμλοδιπίνη, η βαλσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική.

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Μετά την από του στόματος χορήγηση Coralía HCT σε φυσιολογικούς, υγιείς ενήλικους, οι μέγιστες συγκεντρώσεις αμλοδιπίνης, βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 6-8 ώρες, 3 ώρες και 2 ώρες αντίστοιχα. Το ποσοστό και ο βαθμός της απορρόφησης της αμλοδιπίνης, της βαλσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης από το Coralía HCT είναι ίδιοι όπως όταν χορηγούνται ως μεμονωμένες δοσολογικές μορφές.

Αμλοδιπίνη

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

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

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

Αποβολή: Η απομάκρυνση της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημιζωής για την απομάκρυνση 30 έως 50 ώρες. Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης 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 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_{max}) 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 της θεραπευτικής δράσης, και επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

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

λευκωματίνη ορού.

Βιομετατροπή: Η βαλσαρτάνη δεν μετατρέπεται σε μεγάλο βαθμό, καθώς μόνο το 20% περίπου της δόσης ανιχνεύεται ως μεταβολίτες. Ένας υδροξυμεταβολίτης έχει εντοπιστεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις (λιγότερο από το 10% της AUC της βαλσαρτάνης). Αυτός ο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά μη δραστικός.

Αποβολή: Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από τα κόπρανα (περίπου το 83% της δόσης) και τα ούρα (περίπου το 13% της δόσης), κυρίως ως αναλλοίωτο φάρμακο. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 2 l/h και η νεφρική της κάθαρση είναι 0,62 l/h (περίπου το 30% της ολικής κάθαρσης). Η ημιζωή της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση: Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία (T_{max} περίπου 2 ώρες). Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος. Δεν σημειώνεται μεταβολή της κινητικής της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Έχει αναφερθεί ότι η παράλληλη χορήγηση με τροφή και αυξάνει και μειώνει τη συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Το μέγεθος αυτών των επιδράσεων είναι μικρό και παρουσιάζει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 60-80% μετά από χορήγηση από το στόμα.

Κατανομή: Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες ορού (40-70%), και κυρίως λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται επίσης στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου 1,8 φορές από εκείνα στο πλάσμα.

Βιομετατροπή: Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται ως αναλλοίωτο φάρμακο.

Αποβολή: Ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο. Ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι 6-15 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικοί ασθενείς (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, κάτι που προκαλεί αυξήσεις στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και την ημιζωή απομάκρυνσης. Η μέση συστηματική AUC της βαλσαρτάνης είναι μεγαλύτερη κατά 70% στους ηλικιωμένους ασθενείς από ότι στους νέους, επομένως απαιτείται προσοχή όταν αυξάνεται η δοσολογία.

Η συστηματική έκθεση στην βαλσαρτάνη είναι ελαφρώς αυξημένη στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νέους, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι αυτό παρουσιάζει οποιαδήποτε κλινική σημασία.

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Εφόσον τα τρία συστατικά είναι εξίσου καλά ανεκτά σε νέους και ηλικιωμένους ασθενείς, συνιστώνται κανονικά δοσολογικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Όπως αναμένεται για μια ένωση που η νεφρική της κάθαρση αντιστοιχεί μόλις στο 30% της ολικής κάθαρσης στο πλάσμα, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστηματικής έκθεσης στη βαλσαρτάνη.

Ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία μπορούν, επομένως, να λάβουν τη συνήθη αρχική δόση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης με συνεπακόλουθη αύξηση της AUC κατά 40-60% περίπου. Κατά μέσο όρο, σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας χρόνια ηπατική νόσο, η έκθεση (μετρηθείσα με τιμές AUC) στη βαλσαρτάνη είναι δύο φορές μεγαλύτερη από αυτή των υγιών εθελοντών (προσαρμοσμένη 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

Σε διάφορες προκλινικές μελέτες ασφάλειας που διεξήχθησαν σε αρκετά ζωικά είδη με αμλοδιπίνη, βαλσαρτάνη, υδροχλωροθειαζίδη, βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη και αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη (Coralia HCT), δεν υπήρχαν ενδείξεις συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας του οργάνου-στόχου που θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς την ανάπτυξη του Coralía HCT για κλινική χρήση στον άνθρωπο.

Προκλινικές μελέτες ασφάλειας διάρκειας μέχρι 13 εβδομάδων διεξήχθησαν με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε αρουραίους. Ο συνδυασμός οδήγησε σε αναμενόμενη μείωση της ερυθροκυτταρικής μάζας (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης και δικτυοερυθροκύτταρα), αύξηση της ουρίας ορού, αύξηση της κρεατινίνης ορού, αύξηση του καλίου ορού, υπερπλασία των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής (JG) στο νεφρό και εστιακές αλλοιώσεις του αδενώδους τοιχώματος του στομάχου στον αρουραίο. Όλες αυτές οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες μετά από περίοδο ανάρρωσης 4 εβδομάδων και θεωρήθηκε ότι ήταν υπερβολικές φαρμακολογικές δράσεις.

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη δεν δοκιμάστηκε για γονιδιοτοξικότητα ή καρκινογένεση, εφόσον δεν υπήρχαν ενδείξεις για τυχόν αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε αυτές τις ουσίες, οι οποίες κυκλοφορούσαν στην αγορά για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, η αμλοδιπίνη, η βαλσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν δοκιμαστεί μεμονωμένα για γονιδιοτοξικότητα και καρκινογένεση με αρνητικά αποτελέσματα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Κροσποβιδόνη
Άνυδρο κολλοειδές πυριτίου οξείδιο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Τάλκης
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC. Μια κυψέλη περιέχει 7, 10 ή 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Μεγέθη συσκευασίας: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ή 280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Πολλαπλές συσκευασίες των 280 δισκίων, που αποτελούνται από 20 κουτιά, που το καθένα περιέχει 14 δισκία.

PVC/PVDC διάτρητες κυψέλες, μονάδων δόσης για νοσοκομειακή χρήση:
Μεγέθη συσκευασίας: 56, 98 ή 280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Πολλαπλές συσκευασίες των 280 δισκίων, που αποτελούνται από 4 κουτιά, που το καθένα περιέχει 70 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή περιεκτικότητες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/575/049-060

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

04.11.2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ