

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**VISCARD (5+80)mg** δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

**VISCARD (5+160)mg** δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

**VISCARD (10+160)mg** δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο **VISCARD<sup>®</sup> (5+80)mg** περιέχει 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 80 mg βαλσαρτάνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο **VISCARD<sup>®</sup> (5+160)mg** περιέχει 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 160 mg βαλσαρτάνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο **VISCARD<sup>®</sup> (10+160)mg** περιέχει 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική) και 160 mg βαλσαρτάνης.

Έκδοχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

**VISCARD (5+80)mg** κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με ένδειξη “Γ” στη μία πλευρά και “LD” στην άλλη.

**VISCARD (5+160)mg** κίτρινο, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με ένδειξη “2” στη μία πλευρά και “LD” στην άλλη.

**VISCARD (10+160)mg** λευκό, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με ένδειξη “3” στη μία πλευρά και “LD” στην άλλη.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Το Viscard ενδείκνυται για χρήση 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 Viscard είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Το Viscard (5 +80) mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία 5 mg αμλοδιπίνης ή 80 mg βαλσαρτάνης.

Το Viscard (5 + 160) mg μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία 5 mg αμλοδιπίνης ή 160 mg βαλσαρτάνης.

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

Το Viscard μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Συνιστάται η τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών του (δηλαδή, της αμλοδιπίνης και της βαλσαρτάνης) πριν τη μετάβαση στο 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 ξεκινήσουν τη λήψη του Viscard που περιέχει τις δύο αυτές ουσίες στις ίδιες δόσεις.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Στην μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται έλεγχος των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης πλάσματος.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

Εφιστάται η προσοχή κατά τη χορήγηση του Viscard 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 της αμλοδιπίνης δεν έχει ακόμη καθοριστεί στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

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

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, απαιτείται προσοχή όταν αυξάνεται η δοσολογία.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Συνιστάται η λήψη του Viscard με λίγο νερό.

### 4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθητα στα δραστικά συστατικά παράγωγα της διυδροπυριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χοληκίρρωση, χολιτιδαίτιδα.
- Η ταυτόχρονη χρήση του Viscard με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται 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).
- Δέμετρο και τριτογενή υπερκαλιαιμία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Σοβαρή υπέρταση.
- Σοκ (συμπεριλαμβανομένου του καρδιογενούς σοκ).
- Απώφραξη της οδού πεκροής της αριστεράς κοιλίας (π.χ. υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια και αορτική στένωση υψηλού βαθμού).
- Αμοδυναμική ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια με απόφραγμα του μυοκαρδίου.

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

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

#### Κύηση

Οι Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (AYΑII) δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με AYΑII 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 AYΑII θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### Ασθενείς με υποογκαιμία και/ή υπονατρίαμια

Σοβαρή υπόταση παρατηρήθηκε στο 0,4% των ασθενών με μη επιπλεγμένη υπέρταση που έλαβαν Viscard σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Σε ασθενείς με ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (όπως είναι οι ασθενείς με μειωμένο όγκο και/ή νάτριο που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών) που λαμβάνουν αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, ενδέχεται να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση. Πριν από τη χορήγηση του Viscard συνιστάται η διόρθωση αυτής της κατάστασης ή η στενή ιατρική επίβλεψη κατά την έναρξη της θεραπείας.

Εάν εμφανιστεί υπόταση από τη λήψη του Viscard, 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.

#### Υπερκαλιαιμία

Η ταυτόχρονη χρήση του φαρμάκου 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 των νεφρικών αρτηριών

Το Viscard θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή στένωση σε μονήρη νεφρό δεδομένου ότι η ουρία αίματος και η κρεατινίνη ορού μπορεί να αυξηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Μεταμόσχευση νεφρού

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

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη μέσω της χολής. Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του Viscard σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων.

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

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του Viscard για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (PΣΔ >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Στη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται έλεγχος των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης πλάσματος.

#### Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι 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, προκαλώντας απόφραξη των αεραγωγών και/ή πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το φάρυγγα και/ή τη γλώσσα. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν αγγειοοίδημα στο παρελθόν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων ΜΕΑ. Το Viscard πρέπει να διακοπεί 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 πιθανό να παρατηρηθούν μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας σε ευαίσθητους ασθενείς. Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια των οποίων η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης έχει συνδεθεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και (σπάνια) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο. Παρόμοιες εκβάσεις έχουν αναφερθεί με τη βαλσαρτάνη. Η αξιολόγηση των 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) 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.

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας.

#### Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς βαλβίδας

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

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

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

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

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

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

#### Συχνές αλληλεπιδράσεις με το συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του Viscard με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### Να λαμβάνονται υπόψη με ταυτόχρονη χρήση

##### *Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες*

Οι συχνά χρησιμοποιούμενοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (π.χ. άλφα αποκλειστές, διουρητικά) και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητα υποτασικά αποτελέσματα (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.

##### Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

##### *Αναστολείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της 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 μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

##### *Επαγωγείς του CYP3A4 (αντιεπιληπτικά [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, φωσφαινοτοΐνη, πριμιδόνη], ριφαμπικίνη, υπερίκον το διάτρητον)*

Με τη συγχορήγηση 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 χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερίκό/Βαλσαμόχορτο)].

##### *Σιμβαστατίνη*

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη μόνη της. Συνιστάται να περιοριστεί η δόση της σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με αμλοδιπίνη.

##### *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

##### Να λαμβάνονται υπόψη με ταυτόχρονη χρήση

##### *Άλλα*

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

##### Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με τη βηλοσαρτάνη

##### Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

### *Λίθιο*

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό καθώς και περιστατικά τοξικότητας κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση. Επίσης, εάν χρησιμοποιείται και διουρητικό, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας λόγω του λιθίου πιθανά να αυξηθεί περαιτέρω με το Viscard.

*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 η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα.

### *Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση*

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων 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 ορού. Επομένως, συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς και η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.

*Αναστολείς του μεταφορέα πρόσληψης (ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη) ή 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 της ηπατικής εκροής MRP2. Η συγχορήγηση των αναστολέων του μεταφορέα πρόσληψης (ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη) ή του μεταφορέα εκροής (ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει την συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη.

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

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

### *Άλλα*

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

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

### Εγκυμοσύνη

#### *Αμλοδιπίνη*

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης κατά την διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική και όταν η ίδια η ασθένεια φέρει μεγαλύτερο κίνδυνο για την μητέρα και το έμβryo.

#### 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).

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 Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑII), μπορεί να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑII 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 ΑΥΑII θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΥΑII κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγουδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ΑΥΑII έλαβε χώρα μετά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου με υπερήχους.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες εκτέθηκαν σε ΑΥΑII θα 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 διάστημα μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου 3–7%, με μέγιστο 15%.

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Viscard κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, επομένως το Viscard δεν συνιστάται σε αυτή την περίοδο και προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με εγκατεστημένο προφίλ ασφαλείας, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου νεογνού.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για την γονιμότητα με Viscard.

#### Βαλσαρτάνη



Η βαλσαρτάνη δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων σε από του στόματος δόσεις μέχρι 200 mg/kg/ημέρα. Αυτή η δόση είναι 6 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση mg/m<sup>2</sup> (οι υπολογισμοί υποθέτουν από του στόματος δόση 320 mg/ημέρα και ασθενή 60-kg).

#### *Αμλοδιπίνη*

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναφέρθηκαν 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 Viscard και οδηγούν οχήματα ή χειρίζονται μηχανές πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι μπορεί να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση περιστασιακά.

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του συνδυασμού αμλοδιπίνης βαλσαρτάνης έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με 5.175 ασθενείς, από τους οποίους 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, πονοκέφαλος, συγκοπή, ορθοστατική υπόταση, οίδημα, οίδημα με εντόπωμα, οίδημα προσώπου, περιφερικό οίδημα, κόπωση, ερυθρότητα, εξασθένιση και έξαψη.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητά τους χρησιμοποιώντας τον παρακάτω κανόνα: 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).

Οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Συνδυασμός αμλοδιπίνης και βαλσαρτάνης	Αμλοδιπίνη	Βαλσαρτάνη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές	--	--
	Γρίπη	Συχνές	--	--
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μείωση αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη	--	--	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	--
	Παραίσθησία	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	--
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	Σπάνιες	Όχι συχνές	--
	Ίλιγγος	Όχι συχνές	--	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές	Συχνές	--
	Συγκοπή	Σπάνιες	--	--

		Ταχυκαρδία	Όχι συχνές	--	--
		Αρρυθμίες (συμπεριλαμβάνεται η βραδυκαρδία, η κοιλιακή ταχυκαρδία και η κολπική μαρμαρυγή)	--	Πολύ σπάνιες	--
		Έμφραγμα του μυοκαρδίου	--	Πολύ σπάνιες	--
Αγγειακές διαταραχές		Έξαμη	--	Συχνές	--
		Υπόταση	Σπάνιες	Όχι συχνές	--
		Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές	--	--
		Αγγειίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του Αναπνευστικού συστήματος, θώρακα και μεσοθωράκιου		Βήχας	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
		Δύσπνοια	--	Όχι συχνές	--
		Φαρυγγολαρυγγικό άλγος	Όχι συχνές	--	--
		Ρινίτιδα	--	Όχι συχνές	--
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Κοιλιακή δυσφορία, άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
		Μεταβολή εντερικών συνηθειών	--	Όχι συχνές	--
		Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές	--	--
		Διάρροια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--
		Ξηροστομία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--
		Δυσπεψία	--	Όχι συχνές	--
		Γαστρίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--
		Υπερπλασία ούλων	--	Πολύ σπάνιες	--
		Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	--
		Παγκρεατίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--
	Έμετος	--	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	--
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	--
	Υπερίδρωση	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	--
Διαταραχές του Μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--
	Οίδημα στις αρθρώσεις	Όχι συχνές	--	--
	Μυϊκός σπασμός	Σπάνιες	Όχι συχνές	--
	Μυαλγία	--	Όχι συχνές	Μη γνωστές
	Οίδημα σφυρών	--	Συχνές	--
	Καρηβαρία	Σπάνιες	--	--
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αύξηση κρεατινίνης ορού	--	--	Μη γνωστές
	Διαταραχή της 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	--	--
	Μη καρδιακό θωρακικό άλγος	--	Όχι συχνές	--

	Οίδημα	Συχνές	Συχνές	--
	Οίδημα περιφερικό	Συχνές	--	--
	Άλγος	--	Όχι συχνές	--
	Οίδημα με εντύπωμα	Συχνές	--	--
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση καλίου ορού	--	--	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, γενικά παρατηρήθηκε σε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης από ότι σε αυτούς που έλαβαν μόνο αμλοδιπίνη. Σε διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης περιφερικού οιδήματος σε σχέση με τη δοσολογία ήταν η ακόλουθη:

% ασθενών που είχαν περιφερικό οίδημα		Βαλσαρτάνη (mg)				
		0	40	80	160	320
Αμλοδιπίνη (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	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 του φαρμάκου που αναφέρθηκαν παραπάνω για το κάθε μεμονωμένο συστατικό (αμλοδιπίνη ή βαλσαρτάνη) μπορεί να αποτελέσουν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειές του Viscard επίσης, έστω και εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του.

#### Αμλοδιπίνη

*Συχνές* Υπνηλία, ζάλη, αίσθημα παλμών, κοιλιακό άλγος, ναυτία, οίδημα σφυρών.

*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, αυξημένη εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, άλγος, διαταραχή ούρησης, αυξημένη συχνότητα ούρησης, ανικανότητα, γυναικομαστία, θωρακικό άλγος, εξασθένιση, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.

*Σπάνιες* Σύγχυση.

*Πολύ σπάνιες* Λευκοπενία, θρομβοπενία, αλλεργικές αντιδράσεις, υπεργλυκαιμία, υπερτονία, περιφερική νευροπάθεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου,

αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής), αγγειίτιδα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία ούλων, ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατικά ένζυμα αυξημένα\*, αγγειοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία.

\* κυρίως συμβατά με χολόσταση

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο.

#### Βαλσαρτάνη

*Μη γνωστές* Μείωση της αιμοσφαιρίνης, μείωση του αιμοτοκρίτη, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, αύξηση του καλίου στον ορό, αύξηση των 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

**Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (Κίτρινη κάρτα:**

**<http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>)**

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το Viscard. 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 αντανεκλαστική ταχυκαρδία. Έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο κατάληξη.

### Θεραπεία

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 κλινικά σημαντική υπόταση που οφείλεται σε υπερδοσολογία με Viscard 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.

Και η βαλσαρτάνη και η αμλοδιπίνη είναι απίθανο να απομακρυνθούν μέσω αιμοδιύλισης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

Το Viscard συνδυάζει δύο 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 και η βαλσαρτάνη στην ομάδα των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών έχει αθροιστική αντιυπερτασική επίδραση, μειώνοντας 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 των θεραπευτικών του δόσεων. Η αντιυπερτασική δράση μίας δόσης του συνδυασμού παρέμεινε για 24 ώρες.

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

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

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

Μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή παράλληλων ομάδων έδειξε ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης (διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση στα επίπεδα κοιλάδας  $< 90$  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, έναντι ποσοστού 53% των ασθενών που παρέμειναν στο σχήμα βαλσαρτάνης 160 mg. Η προσθήκη αμλοδιπίνης 10 mg και 5 mg οδήγησε σε επιπρόσθετη 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 δοκιμή παράλληλων ομάδων έδειξε ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης (διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση στα επίπεδα κοιλάδας <90 mmHg στο τέλος της μελέτης) σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με αμλοδιπίνη 10 mg στο 78% των ασθενών που έλαβαν αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 10 mg/160 mg έναντι ποσοστού 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 έναντι των ασθενών που παρέμειναν στο σχήμα μονοθεραπείας αμλοδιπίνης 10mg.

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης και βαλσαρτάνης 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 171/113 mmHg κατά την έναρξη της μελέτης), ένα σχήμα αμλοδιπίνης και 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 τη μείωση των 32/28 mmHg που επετεύχθη με ένα σχήμα λισινοπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης 10 mg/12,5 mg που τιτλοποιήθηκε σε 20 mg/12,5 mg.

Σε δύο μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης, η δράση του συνδυασμού αμλοδιπίνης και βαλσαρτάνης διατηρήθηκε για πάνω από ένα χρόνο. Η απότομη διακοπή της λήψης του συνδυασμού δεν έχει συσχετιστεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η ηλικία, το φύλο, η φυλή ή ο δείκτης βάρους του σώματος ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, <30 kg/m<sup>2</sup>) δεν επηρεάζουν την ανταπόκριση στο φάρμακο.

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης και βαλσαρτάνης δεν έχει μελετηθεί σε κανένα πληθυσμό ασθενών πέραν αυτών που πάσχουν από υπέρταση. Η βαλσαρτάνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια. Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσυσπαστική στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.

#### Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη, που είναι ένα από τα συστατικά του Viscard, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στην χάλαση 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 ουσιών που δεν ανήκουν στην ομάδα των διυδροπυριδινών. Οι συστατικές 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 δραστικής νεφρικής ροής πλάσματος, χωρίς μεταβολή του κλάσματος διήθησης ή πρωτεϊνουρία.

Όπως και με άλλους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, οι αιμοδυναμικές μετρήσεις της καρδιακής λειτουργίας σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια άσκησης (ή βηματοδότησης) σε ασθενείς με φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία που λαμβάνουν αμλοδιπίνη έχουν δείξει γενικά μικρή αύξηση του καρδιακού δείκτη χωρίς σημαντική επίδραση στο λόγο  $dP/dt$  ή στην τελοδιαστολική πίεση ή τον 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 συγχορηγήθηκε 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 του Καρδιακού Επεισοδίου (ALLHAT), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (AMEA) ως θεραπείες πρώτης γραμμής έναντι του διουρητικού θειαζίδης, γλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα στην ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω τυχαίοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένου του προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του 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%), διάγνωση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή ηχοκαρδιογραφήματος (20,9%), ενεργοί καπνιστές (21,9%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν σύνθετο και περιελάμβανε θανατηφόρα 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 όλων των αιτιών 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 του στόματος δραστικός, ισχυρός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Δρα εκλεκτικά στον υπότυπο υποδοχέα 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 το μη αποκλεισμένο υπότυπο του υποδοχέα AT<sub>2</sub>, ο οποίος φαίνεται ότι αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT<sub>1</sub>. Η βαλσαρτάνη δεν επιδεικνύει 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 MEA, γνωστό και ως κινινάση II, που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II και αποικοδομεί τη βραδυκινίνη. Καθώς δεν παρατηρείται καμία επίδραση στο MEA και καμία ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας P, οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II είναι απίθανο να σχετίζονται με το βήχα. Σε κλινικές δοκιμές όπου η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα MEA, η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σε σημαντικό βαθμό ( $p < 0,05$ ) χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με βαλσαρτάνη απ' ό,τι στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αναστολέα MEA (2,6% έναντι 7,9%, αντίστοιχα). Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα MEA, βήχας εμφανίστηκε στο 19,5% των συμμετεχόντων που έλαβαν βαλσαρτάνη και στο 19% των ασθενών που έλαβαν θειαζιδικό διουρητικό, έναντι ποσοστού 68,5% των ασθενών που έλαβαν αναστολέα MEA ( $p < 0,05$ ). Η βαλσαρτάνη δεν συνδέεται ή δεν αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή διαύλους ιόντων που είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος.

Η χορήγηση βαλσαρτάνης 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 και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Η απότομη διακοπή της λήψης βαλσαρτάνης δεν έχει

συσχετιστεί με υποτροπή της υπέρτασης (rebound) ή άλλες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

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

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 τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και ΑΥΑΠ.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι ΑΥΑΠ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

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

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Γραμμικότητα

Η αμλοδιπίνη και η βαλσαρτάνη παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική.

### Αμλοδιπίνη/Βαλσαρτάνη

Μετά την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου 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 της απορρόφησης του φαρμάκου αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης είναι ισοδύναμοι με τη βιοδιαθεσιμότητα της βαλσαρτάνης και της αμλοδιπίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία.

### 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.

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

*Αποβολή:* Η απομάκρυνση της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελική ημιζωή 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<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 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%), κυρίως λευκωματίνη ορού.

*Βιομετασχηματισμός:* Η βαλσαρτάνη δεν μετατρέπεται 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 πολυεκθετικής εξασθένισης ( $t_{1/2\alpha} < 1$  ώρας και  $t_{1/2\beta}$  περίπου 9 ώρες). 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.

### 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, 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.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από 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.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα 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 ήπια 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 καταγράφηκαν σε μελέτες με ζώα ήταν οι παρακάτω:

Ιστοπαθολογικά σημεία φλεγμονής του αδενικού ιστού του στόμαχου 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 και στους θηλυκούς και στους αρσενικούς. Παρόμοιες αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν και στην ομάδα της μονοθεραπείας βαλσαρτάνης (έκθεση 8,5-11,0 φορές την κλινική δόση των 160 mg βαλσαρτάνης).

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

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, καταγράφηκαν υψηλές επιπτώσεις διεσταλμένων ουρητήρων, δυσπλαστικών στοιχείων του στέρνου και μη οστεωμένων

φαλαγγών μπροστινού ποδιού 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 βαλσαρτάνης (έκθεση 12 φορές την κλινική δόση των 160 mg βαλσαρτάνης). Στη συγκεκριμένη μελέτη καταγράφηκαν μόνο μέτριας βαρύτητας ενδείξεις τοξικότητας της μητέρας (μέτρια μείωση του σωματικού βάρους). Το επίπεδο μη παρατήρησης αποτελέσματος, όσον αφορά στις επιδράσεις στην ανάπτυξη, παρατηρήθηκε σε τριπλάσια (βαλσαρτάνη) και τετραπλάσια (αμλοδιπίνη) της κλινικής έκθεσης (βάσει της AUC).

Όσον αφορά στις μεμονωμένες ουσίες δεν υπήρξαν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου δράσης, διάσπασης των γονιδίων ή καρκινογόνου δράσης.

#### *Αμλοδιπίνη*

##### Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασιζόμενοι σε mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

##### Αυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m<sup>2</sup>). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε amlodipine besilate για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακοδιεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδας και των κυττάρων Sertoli.

##### Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη διαίτά τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια και για τους αρουραίους δύο φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg βάσει mg/m<sup>2</sup>) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

\* Με βάση το 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, μητρικές τοξικές δόσεις (600 mg/kg/ημέρα) κατά τις τελευταίες ημέρες της κύησης και κατά τη γαλουχία οδήγησαν σε μικρότερη επιβίωση, χαμηλότερη αύξηση βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη (αποκόλληση του πτερυγίου του ωτός και του έξω ακουστικού πόρου) των απογόνων (βλ. παράγραφο 4.6). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε βάση  $\text{mg}/\text{m}^2$  (οι υπολογισμοί θεωρούν ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενή 60-κιλών).

Σε μη κλινικές μελέτες για την ασφάλεια, υψηλές δόσεις βαλσαρτάνης (200 έως 600 mg/kg σωματικού βάρους) προκάλεσαν στους αρουραίους μείωση των παραμέτρων των κυττάρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης) και ένδειξη μεταβολών στη νεφρική αιμοδυναμική (ελαφρά αυξημένη ουρία του πλάσματος, υπερπλασία των νεφρικών σωληναρίων και βασηοφιλία σε άρρηνες). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (20 έως 600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 6 και 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε βάση  $\text{mg}/\text{m}^2$  (οι υπολογισμοί θεωρούν ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενή 60-κιλών).

Σε αρκτόμυες σε παρόμοιες δόσεις, οι μεταβολές ήταν παρόμοιες αν και σοβαρότερες, ιδιαίτερα στα νεφρά, όπου οι μεταβολές εξελίχθηκαν σε νεφροπάθεια, που περιλάμβανε αυξημένη ουρία και κρεατινίνη.

Υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων παρατηρήθηκε επίσης και στα δύο είδη ζώων. Όλες οι μεταβολές θεωρήθηκε ότι προκλήθηκαν από τη φαρμακολογική δράση της βαλσαρτάνης, που προκαλεί παρατεταμένη υπόταση, ιδιαίτερα στους αρκτόμυες. Για θεραπευτικές δόσεις βαλσαρτάνης στον άνθρωπο, η υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων δε φαίνεται να έχει καμία σχετική σημασία.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική τύπου 101

Ποβιδόνη

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική τύπου 102

Τάλκης

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξείδιο

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τα δισκία VISCARD (5+80)mg και VISCARD (5+160)mg περιέχουν επιπλέον Σιδήρου οξείδιο κίτρινο.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν

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

Συσκευασία blister Συσκευασίες των 30 και 280 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

Καμία ειδική απαίτηση.

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

**NORMA ELLAS A.E.**

Μενάνδρου 54,10431 Αθήνα.

τηλ: 210 52 22 282 Φαξ: 210 52 41 368

<http://www.normahellas.gr>

email: [info@normahellas.gr](mailto:info@normahellas.gr)

## **9. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**