

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COVADIR HCT 5 mg/160 mg/12.5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
COVADIR HCT 10 mg/160 mg/12.5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
COVADIR HCT 5 mg/160 mg/25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
COVADIR HCT 10 mg/160 mg/25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
COVADIR HCT 10 mg/320 mg/25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

COVADIR HCT 5 mg/160 mg/12.5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική), 160 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

COVADIR HCT 10 mg/160 mg/12.5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική), 160 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

COVADIR HCT 5 mg/160 mg/25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική), 160 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

COVADIR HCT 10 mg/160 mg/25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg αμλοδιπίνης (ως αμλοδιπίνη βεσυλική), 160 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

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

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

COVADIR HCT 5 mg/160 mg/12.5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το “T23” στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά. (Διάσταση - 15.1 ± 0.3 mm X 7.1 ± 0.3 mm)

COVADIR HCT 10 mg/160 mg/12.5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υποκίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το “C96” στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά. (Διάσταση - 15.6 ± 0.3 mm X 6.6 ± 0.3 mm)

COVADIR HCT 5 mg/160 mg/25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το “T25” στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά. (Διάσταση - 15.1 ± 0.3 mm X 7.1 ± 0.3 mm)

COVADIR HCT 10 mg/160 mg/25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Καφέ-κίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το “C97” στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά. (Διάσταση - 15.6 ± 0.3 mm X 6.6 ± 0.3 mm)

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

Καφέ-κίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το “T98” στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά. (Διάσταση - 19.2 ± 0.3 mm X 7.7 ± 0.3 mm)

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 COVADIR HCT είναι ένα δισκίο την ημέρα, να λαμβάνεται κατά προτίμηση το πρωί.

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης, το COVADIR HCT αντενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με ανουρία (βλ. παράγραφο 4.3) και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω του συστατικού βαλσαρτάνης, το COVADIR 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 COVADIR HCT δεν είναι κατάλληλο σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Η συνιστώμενη δόση της αμλοδιπίνης δεν έχει ακόμη καθοριστεί στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Κατά την αλλαγή των επιλέξιμων υπερτασικών ασθενών (βλ. παράγραφο 4.1) με ηπατική δυσλειτουργία σε COVADIR HCT, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη διαθέσιμη δόση αμλοδιπίνης σε συνδυασμό.

Καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσος

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την χρήση του COVADIR 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 COVADIR 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 COVADIR HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένα. Κατά την αλλαγή των επιλέξιμων ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών (βλ. παράγραφο 4.1) σε COVADIR HCT, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη διαθέσιμη δόση αμλοδιπίνης σε συνδυασμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το COVADIR 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 λοιπά σουλφοναμιδικά παράγωγα, σε παράγωγα των διυδροπυριδινών ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- 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 GFR <30 ml/min/1,73 m²), ανουρία και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.
- Η ταυτόχρονη χρήση του COVADIR HCT με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνή αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73m²) (βλ.παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Ανθιστάμενη υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια, υπερασβεστιαμία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.
- Σοβαρή υπόταση.
- Σοκ (συμπεριλαμβανομένου του καρδιογενούς σοκ).
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστεράς κοιλίας (π.χ. υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια και αορτική στένωση υψηλού βαθμού).
- Αιμοδυναμικά ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Ασθενείς με υπονατρίαμια ή/και μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο

Σοβαρή υπόταση, στην οποία συμπεριλαμβάνεται η ορθοστατική υπόταση, διαπιστώθηκε στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τη μέγιστη δόση αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (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 υπονατρίαμια ή/και με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης. Το COVADIR HCT θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από διόρθωση τυχόν προϋπάρχουσας υπονατρίαμιας ή/και μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου.

Εάν εμφανιστεί σοβαρή υπόταση από τη λήψη του COVADIR 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 αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης, 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

Η θεραπεία με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις στις οποίες εμφανίζεται αυξημένη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια καλίου και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Αν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με την υδροχλωροθειαζίδη το COVADIR HCT θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι τη διόρθωση και σταθεροποίηση των επιπέδων του καλίου.

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορούν να επισπεύσουν την εμφάνιση νέας υπονατριάιμίας και υποχλωραιμικής αλκάλωσης ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατριάιμία. Έχει παρατηρηθεί υπονατριάιμία, συνοδευόμενη από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικό αποπροσανατολισμό, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινάει μόνο μετά την αντιμετώπιση της προϋπάρχουσας υπονατριάιμίας. Σε περίπτωση που αναπτύσσεται σοβαρή ή ταχεία υπονατριάιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατριάιμία να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του καλίου, νατρίου και μαγνησίου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν χρησιμοποιείται αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού (συμπεριλαμβανομένου του καλίου), της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Το COVADIR HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ανουρία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Το COVADIR HCT 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 αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη μέσω της χολής. Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η συνιστώμενη δόση στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης και επομένως, το COVADIR HCT δεν είναι κατάλληλο σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

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 των αναστολέων ΜΕΑ. Το COVADIR HCT πρέπει να διακοπεί αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν αγγειοοίδημα και δεν πρέπει να χορηγείται εκ νέου.

Καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσος/μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ως αποτέλεσμα της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-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-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης 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.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσο, ιδιαίτερα στη μέγιστη δόση του αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, 10 mg/320 mg/25 mg, εφόσον τα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών είναι περιορισμένα.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας

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

Κύηση

Οι Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑΙΙ) δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΙΙ θεωρείται αναγκαία, οι 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 αγγειοτενσίνης II βαλσαρτάνη, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης δεν είναι ενεργοποιημένο. Επομένως, το COVADIR HCT δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

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

Λοιπές μεταβολικές διαταραχές

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδης, 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.

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειασιδης, COVADIR HCT αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία. Η υδροχλωροθειαζιδη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω της μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Το COVADIR HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία και μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο μετά τη διόρθωση οποιασδήποτε προυπάρχουσας υπερασβεστιαμίας. Το COVADIR HCT θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Φωτοευαισθησία

Περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με COVADIR 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.

Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζιδη, μια σουλφοναμίδη, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες έως μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το μη θεραπευμένο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης.

Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζιδης όσο το δυνατόν ταχύτερα. Έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί αν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή την πενικιλίνη.

Γενικά

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενη υπερευαισθησία σε άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζιδη 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 COVADIR HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένα.

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

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, ΑΥΑΠ ή αλσικιρένης 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 αλσικιρένης 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.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με το COVADIR HCT. Επομένως, σε αυτή την παράγραφο παρέχονται μόνο πληροφορίες σχετικά με αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστά για τις επιμέρους δραστηριότητες.

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

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Επιμέρους συστατικό του COVADIR 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 χορήγησης λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης ή θειαζίδες. Καθώς η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τις θειαζίδες ο κίνδυνος τοξικότητας λόγω του λιθίου πιθανά να αυξηθεί περαιτέρω με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη. Επομένως, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό κατά την συγχορήγηση.
Βαλσαρτάνη	Καλιοσυντηρητικά διουρητικά,	Εάν σε συνδυασμό με τη βαλσαρτάνη, θεωρείται απαραίτητο ένα φαρμακευτικό προϊόν που

	συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο και άλλες ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου	επιηρεάζει τα επίπεδα καλίου, συνιστάται συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα.
Αμλοδιπίνη	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

Επιμέρους συστατικό του COVADIR HCT	Γνωστές αλληλεπιδράσεις με τους εξής παράγοντες	Αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Αμλοδιπίνη	<i>Αναστολείς του CYP3A4</i> (δηλ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη)	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.
	<i>Αναστολείς του CYP3A4</i> (αντιεπιληπτικοί παράγοντες [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, φωσφαινοτοΐνη, πριμιδόνη], ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον [βαλσαμόχορτο St. John's])	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, ιδιαίτερος με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον).
	<i>Σιμβαστατίνη</i>	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.
	<i>Δαντρολένιο (έγχυση)</i>	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 αμιλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.
Βαλσαρτάνη και HCT	<i>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2 αναστολείς) ακετυλοσαλικυλικού οξέος (>3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ</i>	Τα ΜΣΑΦ μπορεί να εξασθενήσουν την αντιυπερτασική δράση και των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II και της υδροχλωροθειαζίδης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση αμιλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 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	<i>Αναστολείς του μεταφορέα πρόσληψης (ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη) ή μεταφορέα εκροής (ριτοναβίρη)</i>	Τα αποτελέσματα μιας μελέτης <i>in vitro</i> 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.
HCT	<i>Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά</i>	Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος ή την άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.
	<i>Αμανταδίνη</i>	Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.
	<i>Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου</i>	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. Αντίθετα, αναμένεται ότι οι προκινητικές ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.
	<i>Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες)- Μετφορμίνη</i>	Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. Η μετφορμίνη 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>B-αναστολείς και διαζοξίδη</i>	Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β- αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά

	διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.
<i>Κυκλοσπορίνη</i>	Η παράλληλη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπερούριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.
<i>Κυτταροτοξικοί παράγοντες</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 υπομαγνησιαμία μπορεί να παρουσιαστούν 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>Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων</i>	Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, περιλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υποθεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η ρύθμιση της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης, έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδη να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνητικά θα ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.
<i>Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο του καλίου στον ορό</i>	Συγχορήγηση καλιουρητικών διουρητικών, κορτικοστεροειδών, υπακτικών, αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), αμφοτερικίνης, καρβενoxολόνης, πενικιλίνης G και παραγών σαλικυλικού οξέος ή αντιαρρυθμικών 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 επηρεάζουν το επίπεδο του νατρίου στον ορό</i>	Η υπονατρίαμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.
<i>Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν</i>	Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά

<i>πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes)</i>	προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes), ιδίως αντιαρρυθμικά κλάσεως Ia και III και μερικά αντιψυχωσικά.
<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>Άλλα ανιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα</i>	Οι θειαζίδες ενισχύουν την αντιυπερτασική δράση άλλων ανιυπερτασικών φαρμάκων (π.χ. γουανεθιδίνη, μεθυλντόπα, β-αποκλειστές, αγγειοδιασταλτικά, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, αναστολείς MEA, AYA και άμεσοι αναστολείς της ρενίνης [DRIs]).
<i>Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)</i>	Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.
<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. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. υπερπαραθυροειδισμός, κακοήθεια ή νόσους που διαμεσολαβούνται από την βιταμίνη D) με την αύξηση της σωληναριακής επαναπορρόφησης του ασβεστίου.

Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με AYA, αναστολείς MEA ή αλίσκιρένη

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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 έμβρυο.

Βαλσαρτάνη

Η χρήση των Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγιοτενσίνης 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 Αγγιοτενσίνης 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 εγκυμοσύνη, 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.

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση αμλοδιπίνης/ βαλσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης σε έγκυες γυναίκες. Βασιζόμενοι στα υπάρχοντα δεδομένα για τα συστατικά του φαρμάκου, η χρήση του COVADIR 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).

Θηλασμός

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με ένα διατεταρτημοριακό εύρος των 3–7%, με μέγιστο 15%.

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά το θηλασμό. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση

που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του COVADIR HCT δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν το COVADIR HCT χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία. Προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με εγκατεστημένο προφίλ ασφάλειας, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για την γονιμότητα με COVADIR HCT

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/m² (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 COVADIR HCT 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 COVADIR HCT υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να έχει επηρεασθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ασφάλειας της αμλοδιπίνης/ βαλσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης που παρουσιάζεται παρακάτω, βασίζεται σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με αμλοδιπίνη/ βαλσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη και τα γνωστά προφίλ ασφάλειας των επιμέρους συστατικών αμλοδιπίνης, βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης.

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης/ βαλσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης 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 COVADIR 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 αμλοδιπίνης/ βαλσαρτάνης/ υδροχλωροθειαζίδης ήταν μικρές και συνεπείς με το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης των παραγόντων της μονοθεραπείας. Η παρουσία βαλσαρτάνης στον τριπλό συνδυασμό μετρίασε την υποκαλιαϊμική επίδραση της υδροχλωροθειαζίδης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατίθενται κατά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος

σύμφωνα με το MedDRA και συχνότητα, αφορούν τον συνδυασμό αμλοδιπίνη/ βαλσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη και την αμλοδιπίνη, την βαλσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδη μεμονωμένα. Πολύ συχνές: $\geq 1/10$, συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$, σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$, πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Αμλοδιπίνη/ Βαλσαρτάνη/ Υδροχλωροθειαζίδη	Αμλοδιπίνη	Βαλσαρτάνη	HCT
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ακοκκιοκυττάρωση, ανεπάρκεια του μυελού των οστών	--	--	--	Πολύ σπάνιες
	Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης μειωμένα	--	--	Μη γνωστές	--
	Αιμολυτική αναιμία	--	--	--	Πολύ σπάνιες
	Λευκοπενία	--	Πολύ σπάνιες	--	Πολύ σπάνιες
	Ουδετεροπενία	--	--	Μη γνωστές	--
	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα	--	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές	Σπάνιες
	Απλαστική αναιμία	--	--	--	Μη γνωστές
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	--	--	Συχνές
	Υποχλωραιμική αλκάλωση	--	--	--	Πολύ σπάνιες
	Υποκαλιαιμία	Συχνές	--	--	Πολύ συχνές
	Υπομαγνησιαμία	--	--	--	Συχνές
	Υπονατρίαμία	Όχι συχνές	--	--	Συχνές
	Επιδείνωση της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης	--	--	--	Σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	--	Όχι συχνές	--	Σπάνιες
	Αϋπνία/ διαταραχές ύπνου	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Σπάνιες
	Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης	--	Όχι συχνές	--	
	Σύγχυση	--	Σπάνιες	--	--
Διαταραχές του νευρικού	Μη φυσιολογικός συντονισμός	Όχι συχνές	--	--	--

συστήματος	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	--	--	--
	Παραίσθησία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Σπάνιες
	Περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	--	--
	Υπνηλία	Όχι συχνές	Συχνές	--	--
	Συγκοπή	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Τρόμος	--	Όχι συχνές	--	--
	Υπαισθησία	--	Όχι συχνές	--	--
	Οφθαλμικές διαταραχές	Οξύ γλαύκωμα κλειστής-γωνίας	--	--	--
Οπτική διαταραχή		--	Όχι συχνές	--	--
Μείωση οπτικής οξύτητας		Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Σπάνιες
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	--	Όχι συχνές	--	--
	Ήλιγγος	Όχι συχνές	--	Όχι συχνές	--
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	--	Συχνές	--	--
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές	--	--	--
	Αρρυθμίες (συμπεριλαμβάνεται η βραδυκαρδία, η κοιλιακή ταχυκαρδία και η κοιλιακή μαρμαρυγή)	--	Πολύ σπάνιες	--	Σπάνιες
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	--	Πολύ σπάνιες	--	--
Αγγειακές διαταραχές	Έξαγη	--	Συχνές	--	--
	Υπόταση	Συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Ορθοστατική υπόταση	Όχι συχνές	--	--	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	--	--	--	Συχνές
	Διάρροια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Σπάνιες
	Ήληροστομία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Δυσπεψία	Συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Γαστρίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--	--
	Υπερπλασία ούλων	--	Πολύ σπάνιες	--	--
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	--	Συχνές
	Παγκρεατίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--	Πολύ σπάνιες
	Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της χολερυθρίνης αίματος	--	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	--
	Δερματίτιδα πομφολυγώδης	--	--	Μη γνωστές	--
	Δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες με δερματικό ερυθηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθηματώδους λύκου	--	--	--	Πολύ σπάνιες
	Πολύμορφο ερύθημα	--	Πολύ σπάνιες	--	Μη γνωστές
	Εξάνθημα (exanthema)	--	Όχι συχνές	--	--
	Υπερίδρωση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Αντίδραση Φωτοευαισθησίας*	--	Πολύ σπάνιες	--	Σπάνιες
	Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	--
	Πορφύρα	--	Όχι συχνές	--	Σπάνιες

	Εξάνθημα (rash)	--	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Συχνές
	Αποχρωματισμός δέρματος	--	Όχι συχνές	--	--
	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος	--	Πολύ σπάνιες	--	Συχνές
	Νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση	--	Μη γνωστές	--	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	--	--
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Οίδημα στις αρθρώσεις	Όχι συχνές	--	--	--
	Μυϊκός σπασμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Μη γνωστές
	Μυϊκή αδυναμία	Όχι συχνές	--	--	--
	Μυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	--
	Άλγος στα άκρα	Όχι συχνές	--	--	--
	Οίδημα σφυρών	--	Συχνές	--	--
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	--	Μη γνωστές	--
	Διαταραχή της ούρησης		Όχι συχνές		
	Νυκτουρία	--	Όχι συχνές	--	--
	Πολλακιουρία	Συχνές	Όχι συχνές		
	Νεφρική δυσλειτουργία	--	--	--	Μη γνωστές
	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	Όχι συχνές	--	--	Μη γνωστές
	Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία	--	--	Μη γνωστές	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ανικανότητα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Συχνές
	Γυναικομαστία		Όχι συχνές	--	--
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αβασία, διαταραχή βαδίσματος	Όχι συχνές	--	--	--
	Εξασθένιση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	Μη γνωστές
	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	--	--
	Πυρεξία	--	--	--	Μη

					γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση λιπιδίων		--		Πολύ συχνές
	Αύξηση ουρίας αίματος	Όχι συχνές	--	--	--
	Αύξηση ουρικού οξέος αίματος	Όχι συχνές	--	--	
	Γλυκοζουρία				Σπάνιες
	Μείωση καλίου αίματος	Όχι συχνές	--	--	--
	Αύξηση καλίου αίματος	--	--	Μη γνωστές	--
	Αύξηση σωματικού βάρους	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--	--
	Μείωση σωματικού βάρους	--	Όχι συχνές	--	--
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)				Μη γνωστές

* Βλ. παράγραφο 4.4. Φωτοευαισθησία

** Κυρίως συμβατά με χολόσταση.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί σφαιρική δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το COVADIR 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 αντανάκλαστική 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 COVADIR 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 ασβεστίο 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, υποχλωραιμία) 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 αντι-αρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, άλλοι συνδυασμοί, κωδικός ATC: C09DX01

Μηχανισμός δράσης

Το COVADIR 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 αγγειοτενσίνης II και η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει στην ομάδα των θειαζιδικών διουρητικών. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών έχει αθροιστική αντιυπερτασική επίδραση.

Αμλοδιπίνη/Βαλσαρτάνη/Υδροχλωροθειαζίδη

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης μελετήθηκε σε μια διπλά 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 αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, 32,0/19,7 mmHg με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, 33,5/21,5 mmHg με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 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 με

αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη ήταν κατά 7,6/5,0 mmHg μεγαλύτερες από ότι με τη βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, κατά 6,2/3,3 mmHg μεγαλύτερες από ότι με την αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 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 αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Στατιστικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών πέτυχαν ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg) με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη (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 βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, την βαλσαρτάνη/αμλοδιπίνη και την υδροχλωροθειαζίδη/αμλοδιπίνη.

Αμλοδιπίνη

Μηχανισμός δράσης

Η αμλοδιπίνη, που είναι ένα από τα συστατικά του COVADIR HCT, 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.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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.

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 συγχρηγήθηκε με βήτα αποκλειστές σε ανθρώπους.

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

Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσυσπαστική στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Χρήση σε ασθενείς με υπέρταση

Μια τυχαιοποιημένη, 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 (αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (AMEA) ως θεραπείες πρώτης γραμμής έναντι του διουρητικού θειαζίδης, χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα στην ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω τυχαιοποιήθηκαν 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

Μηχανισμός δράσης

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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.

Υδροχλωροθειαζίδη

Μηχανισμός δράσης

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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με αμιλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ιδιοπαθή υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ($\geq 50,000$ mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25,000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7- 10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

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

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

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ 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, η βαλσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική.

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Μετά την από του στόματος χορήγηση αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 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 COVADIR 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.

Βιομετασχηματισμός

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 λευκοματίνη ορού.

Βιομετασχηματισμός

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 εμφανίζει κινητική πολυεθνητικής 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.

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.

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% 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 λευκοματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται επίσης στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου 3 φορές από εκείνα στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητη ουσία.

Αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δόσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. 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.

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 δόσολογία.

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 δόσολογικά 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).

Με την παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης αυξάνονται και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα μειώνεται. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια βαρύτητα νεφρικής δυσλειτουργίας, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC. Η αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ανουρία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.3).

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 (προσαρμοσμένη ως προς την ηλικία, το φύλο και το σωματικό βάρος). Λόγω του συστατικού της βαλσαρτάνης, το COVADIR HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αμλοδιπίνη/Βαλσαρτάνη/Υδροχλωροθειαζίδη

Σε διάφορες προκλινικές μελέτες ασφάλειας που διεξήχθησαν σε αρκετά ζωικά είδη με αμλοδιπίνη, βαλσαρτάνη, υδροχλωροθειαζίδη, βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη και αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη δεν υπήρχαν ενδείξεις συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας του οργάνου-στόχου που θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς την ανάπτυξη του COVADIR 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 αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 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.

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.

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρι) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m²). 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 θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδος 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/m²) 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, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

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 mg/m² (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 αζώτου του αίματος, υπερπλασία των νεφρικών σωληναρίων και βασσοφιλία σε άρρενες). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (200 έως 600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 6 και 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε βάση mg/m² (οι υπολογισμοί θεωρούν ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενή 60-κιλών).

Σε αρκτόμυες σε συγκρίσιμες δόσεις, οι μεταβολές ήταν παρόμοιες αν και σοβαρότερες, ιδιαίτερα στα νεφρά, όπου οι μεταβολές εξελίχθηκαν σε νεφροπάθεια, συμπεριλαμβανομένης αυξημένης ουρίας αζώτου αίματος και κρεατινίνης.

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 του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη
Άνυδρο κολλοειδές πυριτίου οξείδιο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Τάλκης
Τιτανίου διοξείδιο (E171) (μόνο στα 5 mg/160 mg/12.5 mg δισκία, 10 mg/160 mg/12.5 δισκία, 5 mg/160 mg/25 mg δισκία)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) (μόνο στα 10 mg/160 mg/12.5 δισκία)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) (μόνο στα 10 mg/160 mg/12.5 δισκία, 5 mg/160 mg/25 mg δισκία, 10 mg/160 mg/25 mg δισκία, 10 mg/320 mg/25 mg δισκία)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες blister από OPA/Alu/PVC-Alu.

Συσκευασίες: 28, 30 & 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
21ο χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,
14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα
T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<ΜΜ/ΥΥΥΥ>