

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valodip HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Valodip HCT 5 mg/160 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Valodip HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Valodip HCT 10 mg/160 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Valodip HCT 10 mg/320 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

5 mg/160 mg/12,5 mg:

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

5 mg/160 mg/25 mg:

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

10 mg/160 mg/12,5 mg:

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

10 mg/160 mg/25 mg:

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

10 mg/320 mg/25 mg:

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

5 mg/160 mg/12,5 mg:

Λευκού έως σχεδόν λευκού χρώματος, ωοειδούς σχήματος, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη K1 στη μία πλευρά του δισκίου, διαστάσεων περίπου 13 x 8 mm.

5 mg/160 mg/25 mg:

Ανοικτού κίτρινου χρώματος, ωοειδούς σχήματος, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη K3 στη μία πλευρά του δισκίου, διαστάσεων περίπου 13 x 8 mm.

10 mg/160 mg/12,5 mg:

Ροζ χρώματος, ωοειδούς σχήματος, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη K2 στη μία πλευρά του δισκίου, διαστάσεων περίπου 13 x 8 mm.

10 mg/160 mg/25 mg:

Καστανοκίτρινου χρώματος, ωοειδούς σχήματος, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη K4 στη μία πλευρά του δισκίου, διαστάσεων περίπου 13 x 8 mm.

10 mg/320 mg/25 mg:

Καστανοκόκκινου χρώματος, ωοειδούς σχήματος, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων περίπου 18 x 9 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση ελέγχεται επαρκώς με συνδυασμό αμλοδιπίνης, βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης (HCT), που λαμβάνονται είτε ως σκευάσματα τριών ξεχωριστών συστατικών είτε ως σκευάσματα δύο συστατικών και ενός μονού συστατικού.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Valodip HCT είναι ένα δισκίο την ημέρα, λαμβανόμενο κατά προτίμηση το πρωί.

Πριν μεταβούν σε Valodip HCT οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται με σταθερές δόσεις των μεμονωμένων συστατικών λαμβανομένων την ίδια χρονική στιγμή. Η δόση του Valodip HCT θα πρέπει να βασίζεται στις δόσεις των μεμονωμένων συστατικών του συνδυασμού κατά τη χρονική στιγμή της μετάβασης.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης, το Valodip 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 ρύθμιση της αρχικής δόσης για ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω του συστατικού βαλσαρτάνης, το Valodip HCT αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης και συνεπώς το Valodip HCT δεν είναι κατάλληλο για αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Οι συστάσεις δόσης για την αμλοδιπίνη δεν έχουν ακόμη καθοριστεί σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Κατά τη μετάβαση επιλεγμένων υπερτασικών ασθενών (βλ. παράγραφο 4.1) με ηπατική δυσλειτουργία στο Valodip HCT, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη διαθέσιμη δόση για το συστατικό αμλοδιπίνη.

Καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσος

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση του Valodip 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 Valodip HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω)

Συνιστάται προσοχή, συμπεριλαμβανομένου του συχνότερου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης, σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα στη μέγιστη δόση του Valodip HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένα. Κατά τη μετάβαση των επιλέξιμων ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών (βλ. παράγραφο 4.1) στο Valodip HCT, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη διαθέσιμη δόση αμλοδιπίνης σε συνδυασμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Valodip HCT μπορεί να λαμβάνεται 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 άλλα σουλφοναμιδικά παράγωγα, σε παράγωγα 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 ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ανουρία και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.
- Ταυτόχρονη χρήση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Ανθεκτική υποκαλιαμία, υπονατρίαμια, υπερασβεστιαμία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.
- Σοβαρή υπόταση.
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστεράς κοιλίας (π.χ. υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια και αορτική στένωση υψηλού βαθμού).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Ασθενείς με υπονατρίαμια και/ή υποογκαιμία

Σοβαρή υπόταση, περιλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης, παρατηρήθηκε στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τη μέγιστη δόση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (10 mg/320 mg/25 mg) σε σχέση με το 1,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βάλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη (320 mg/25 mg), το 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αμλοδιπίνη/βάλσαρτάνη (10 mg/320 mg) και το 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη/αμλοδιπίνη (25 mg/10 mg) σε μια ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με μετρίου βαθμού έως σοβαρή μη επιπλεγμένη υπέρταση.

Σε ασθενείς με υπονατρίαμια ή/και με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με αμλοδιπίνη/βάλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη. Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βάλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από διόρθωση τυχόν προϋπάρχουσας υπονατρίαμιας ή/και μειωμένου ενδοαγγειακού όγκου.

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

Μεταβολές των ηλεκτρολυτών ορού

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Στην ελεγχόμενη δοκιμή του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, οι αντισταθμιστικές επιδράσεις 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 επίδραση. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα τακτικοί προσδιορισμοί των ηλεκτρολυτών ορού προς ανίχνευση πιθανής διαταραχής του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδική μέτρηση των ηλεκτρολυτών του ορού και ιδιαίτερα του καλίου για τον εντοπισμό πιθανής διαταραχής του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως νεφρική δυσλειτουργία, θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ιστορικό προηγούμενων διαταραχών του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών.

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, κλπ.), δεν συνιστάται. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου όπως απαιτείται.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η θεραπεία με συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης θα πρέπει να ξεκινά μόνο μετά από διόρθωση 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 οι οποίες περιλαμβάνουν έντονη απώλεια καλίου, για παράδειγμα νεφροπάθειες με απώλεια άλατος και προνεφρική (καρδιογενή) νεφρική δυσλειτουργία. Εάν η υποκαλιαιμία αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροχλωροθειαζίδη, ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 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, εξελισσόμενος αποπροσανατολισμός, απάθεια). Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να ξεκινά μόνο μετά από διόρθωση της προϋπάρχουσας υπονατριάιμίας. Σε περίπτωση που εμφανιστεί σοβαρή ή ταχεία υπονατριάιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί μέχρι η νατριάιμία να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να επισπεύσουν την αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Όταν ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών ορού (συμπεριλαμβανομένου του καλίου), της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ανουρία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Στένωση νεφρικής αρτηρίας

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

Μεταμόσχευση νεφρού

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητη μέσω της χολής. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης είναι παρατεταμένος και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία. Οι συστάσεις δόσης δεν έχουν καθοριστεί. Σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης και επομένως, ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης δεν είναι κατάλληλος 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 οιδήματος του λάρυγγα και της γλωττίδας, που προκαλεί απόφραξη αεραγωγών και/ή οιδήματος προσώπου, χειλέων, φάρυγγα και/ή γλώσσας. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν αγγειοοίδημα στο παρελθόν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ. Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης θα πρέπει να διακοπεί αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν αγγειοοίδημα και δεν πρέπει να τους χορηγηθεί εκ νέου.

Καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσος/μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου

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

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

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας.

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

Στένωση αορτής και μιτροειδούς βαλβίδας

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

Κύηση

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

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

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, ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

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

Λοιπές μεταβολικές διαταραχές

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

Λόγω του συστατικού υδροχλωροθειαζίδη, ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης αντενδείκνυται σε συμπτωματική υπερουριχαιμία. Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος ορού λόγω μειωμένης κάθαρσης του ουρικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Οι θειαζίδες μειώνουν την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία και μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο μετά από διόρθωση οποιασδήποτε προϋπάρχουσας υπερασβεστιαμίας. Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης θα πρέπει να διακοπεί εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα επίπεδα του ασβεστίου ορού 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 διακόπτονται πριν τη διεξαγωγή δοκιμασιών της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Φωτοευαισθησία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας με θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, συνιστάται διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται προστασία των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία εμφάνιση μυωπίας και δευτερογενούς οξέος γλαύκωματος κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδη, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση που

έχει σαν αποτέλεσμα αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό άλγος και κατά κανόνα εμφανίζονται μέσα σε ώρες έως μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας.

Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας που δεν έχει αντιμετωπιστεί με αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης.

Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν ταχύτερα. Μπορεί να χρειαστεί έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος 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 υδροχλωροθειαζίδα είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω)

Συνιστάται προσοχή, συμπεριλαμβανομένης πιο συχνής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης, σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα στη μέγιστη δόση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, 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 ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, ΑΥΑII ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, ΑΥΑII ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης. Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι ΑΥΑII δεν 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 υδροχλωροθειαζίδα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν σε τακτική βάση το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιεσδήποτε 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 ενδεχομένως 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).

Νάτριο

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Επομένως, σε αυτή την παράγραφο παρέχονται μόνο πληροφορίες σχετικά με αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα οι οποίες είναι γνωστές για τις επιμέρους δραστικές ουσίες.

Ωστόσο, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να αυξήσει την υποτασική επίδραση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Επιμέρους συστατικό του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης	Γνωστές αλληλεπιδράσεις με τους ακόλουθους παράγοντες	Αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη	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 με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένων της βαλσαρτάνης ή των θειαζιδών. Καθώς η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τις θειαζίδες, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας από λίθιο πιθανόν να αυξηθεί περαιτέρω με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό κατά την ταυτόχρονη χρήση.
Βαλσαρτάνη	Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο και άλλες ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου	Εάν σε συνδυασμό με τη βαλσαρτάνη, θεωρείται απαραίτητη η χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος που επηρεάζει 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 της αντιυπερτασικής δράσης.

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

Επιμέρους συστατικό του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης	Γνωστές αλληλεπιδράσεις με τους ακόλουθους παράγοντες	Αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Αμλοδιπίνη	Αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη)	Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική έκφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και ρύθμιση της δόσης.
	Επαγωγείς του CYP3A4 (αντιεπιληπτικοί παράγοντες [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, φωσφαινυτοΐνη, πριμιδόνη], ριφαμικίνη, Υπερικόν το διάτρητον [St. John's wort])	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 αγωγή, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμικίνη, υπερικόν το διάτρητον).
	Σιμβαστατίνη	Συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων αμλοδιπίνης 10 mg με σιμβαστατίνη 80 mg οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στη σιμβαστατίνη κατά 77% σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη ως μονοθεραπεία. Συνιστάται να περιορίζεται η δόση της σιμβαστατίνης στα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη.
	Δαντρολένιο (έγχυση)	Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρούνται θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή καταπληξία σχετιζόμενες με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αποκλειστών διαύλων του ασβεστίου όπως η αμλοδιπίνη σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.
Βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων	Τα ΜΣΑΦ μπορεί να εξασθενήσουν την αντιπερτασική δράση τόσο των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II όσο και της υδροχλωροθειαζίδης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Επιπλέον, ταυτόχρονη χρήση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης και

	κυκλοοξυγενάσης-2 (αναστολείς COX-2), ακετυλοσαλικυλικού οξέος (>3 g/ημέρα), και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ	ΜΣΑΦ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και σε αύξηση του καλίου στον ορό. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς επίσης και επαρκής ενυδάτωση του ασθενή.
Βαλσαρτάνη	Αναστολείς του μεταφορέα πρόσληψης (ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη) ή του μεταφορέα εκροής (ριτοναβίρη)	Τα αποτελέσματα μιας μελέτης <i>in vitro</i> με ιστούς ανθρώπινου ήπατος δεικνύουν ότι η βαλσαρτάνη αποτελεί υπόστρωμα του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και του μεταφορέα ηπατικής εκροής MRP2. Συγχορήγηση αναστολέων του μεταφορέα πρόσληψης (ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη) ή του μεταφορέα εκροής (ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη.
Υδροχλωροθειαζίδη	Οινοπνευματώδη, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά	Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης έχουν αντιυπερτασική δράση (π.χ. μειώνοντας τη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος ή με άμεση αγγειοδιαστολή) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.
	Αμανταδίνη	Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη.
	Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη γαστρική κινητικότητα	Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη), προφανώς λόγω μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντιθέτως, αναμένεται ότι προκινητικές ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.
	Αντιδιαβητικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη και από στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες) - Μετφορμίνη	Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης επαγόμενης από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζίδη.
	Β-αναστολείς και διαζοξίδη	Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βήτα αποκλειστές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξίδης.
	Κυκλοσπορίνη	Η ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

	Κυτταροτοξικοί παράγοντες	Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική απέκκριση κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές επιδράσεις τους.
	Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας	Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία ενδέχεται να εμφανιστούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες που ευνοούν την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών.
	Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου	Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται εκ νέου πριν από τη χορήγηση.
	Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων	Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπο-θεραπευτικές 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 ρητινών, δυνητικά θα ελαχιστοποιούσε την αλληλεπίδραση.
	Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο καλίου στον ορό	Ταυτόχρονη χορήγηση καλιουρητικών διουρητικών, κορτικοστεροειδών, υπακτικών, αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), αμφοτερικίνης, καρβενoxολόνης, πενικιλλίνης G και παραγώγων σαλικυλικού οξέος ή αντιαρρυθμικών μπορεί να αυξήσει την υποκαλιαιμική επίδραση της υδροχλωροθειαζίδης. Εάν πρόκειται να συνταγογραφηθούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα.
	Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο νατρίου στον ορό	Η υπονατρίαμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενισχυθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων όπως αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Ενδείκνυται προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.
	Φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes)	Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes), ιδίως αντιαρρυθμικά Τάξης Ia και Τάξης III και μερικά αντιψυχωσικά.
	Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη	Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να

	θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινουραζόνη και αλλοπουρινόλη)	αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινουραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.
	Μεθυλντόπα	Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που εκδηλώθηκε με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.
	Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη)	Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των παραγώγων του κουραρίου.
	Άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα	Οι θειαζίδες ενισχύουν την αντιυπερτασική δράση άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων (π.χ. γουανεθιδίνη, μεθυλντόπα, βήτα-αποκλειστές, αγγειοδιασταλτικά, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, αναστολείς MEA, ΑΥΑ και Άμεσοι Αναστολείς Ρενίνης [DRIs]).
	Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)	Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να μειώσει την απόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες όπως η νοραδρεναλίνη. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.
	Βιταμίνη D και άλατα ασβεστίου	Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου ορού. Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, κακοήθεια ή καταστάσεις που διαμεσολαβούνται από τη βιταμίνη D) μέσω αύξησης της σωληναριακής επαναρρόφησης του ασβεστίου.

Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με ΑΥΑ, αναστολείς MEA ή αλίσκιρένη

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Αμλοδιπίνη

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της κύησης στον άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση αμλοδιπίνης κατά την κύηση συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει

άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική και όταν η ίδια η νόσος ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο.

Βαλσαρτάνη

Η χρήση των Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑΙΙ) δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ΑΥΑΙΙ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (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 κύησης δεν έχουν καταλήξει σε σαφές συμπέρασμα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση εμφάνισης κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τους κινδύνους με τη χρήση Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑΙΙ), ενδέχεται να υφίστανται παρόμοιοι κίνδυνοι 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 χρήση 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 τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

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

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

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση της υδροχλωροθειαζίδης κατά την κύηση, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντική άρδευση και να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε έγκυες γυναίκες. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα για τα επιμέρους συστατικά, η χρήση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 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 ενδοτεταρτημοριακό εύρος 3 – 7%, με μέγιστο το 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 απεκκρίνεται στο

ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις προκαλούν έντονη διούρηση που μπορεί να αναστείλει την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Εάν ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης χρησιμοποιηθεί κατά το θηλασμό, θα πρέπει να χορηγηθεί σε όσο το δυνατόν πιο χαμηλή δοσολογία. Είναι προτιμότερη η χρήση εναλλακτικών θεραπειών με καλύτερα τεκμηριωμένα προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη γαλουχία, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης.

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων σε από στόματος δόσεις μέχρι και 200 mg/kg/ημέρα. Αυτή η δόση είναι 6 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο υπολογιζόμενη σε mg/m² (οι υπολογισμοί προϋποθέτουν από στόματος δόση 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 kg).

Αμλοδιπίνη

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης και οδηγούν οχήματα ή χειρίζονται μηχανήματα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους ότι μπορεί να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση περιστασιακά.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, ενδέχεται να έχει επηρεαστεί η ικανότητα αντίδρασής τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ασφαλείας του VALODIP HCT που παρουσιάζεται παρακάτω, βασίζεται σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης και στα γνωστά προφίλ ασφαλείας των επιμέρους συστατικών αμλοδιπίνη, βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη.

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης έχει αξιολογηθεί στη μέγιστη δόση των 10 mg/320 mg/25 mg σε μία ελεγχόμενη, βραχυχρόνια (8 εβδομάδων) 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 σπανίως μόνο απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας. Σε αυτή την ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική δοκιμή, τα πιο συχνά αίτια για διακοπή της θεραπείας με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ήταν η ζάλη και η υπόταση (0,7%).

Στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με την 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 ήσσονος σημασίας και σύμφωνες με το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης των παραγόντων της μονοθεραπείας. Η παρουσία βαλσαρτάνης στον συνδυασμό τριπλού σχήματος μετρίασε την υποκαλιαμική επίδραση της υδροχλωροθειαζίδης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατίθενται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ανά συχνότητα, αφορούν στο συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης και στην αμλοδιπίνη, την βαλσαρτάνη και την HCT 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/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα			
		Αμλοδιπίνη/ Βαλσαρτάνη /HCT	Αμλοδιπίνη	Βαλσαρτάνη	HCT
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου) ¹	–	–	–	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ακοκκιοκυττάρωση, ανεπάρκεια του μυελού των οστών	–	–	–	Πολύ σπάνιες
	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη και μειωμένος αιματοκρίτης	–	–	Μη γνωστές	–
	Αιμολυτική αναιμία	–	–	–	Πολύ σπάνιες
	Λευκοπενία	–	Πολύ σπάνιες	–	Πολύ σπάνιες
	Ουδετεροπενία	–	–	Μη γνωστές	–
	Θρομβοπενία, ορισμένες φορές με πορφύρα	–	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές	Σπάνιες
	Απλαστική αναιμία	–	–	–	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού	Υπερευαισθησία	–	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές	Πολύ σπάνιες

συστήματος					
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
	Υπομαγνησιαιμία				Συχνές
	Υπονατριαίμια	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 συστήματος	Μη φυσιολογικός συντονισμός	Όχι συχνές	-	-	-
	Ζάλη	Συχνές	Συχνές	-	Σπάνιες
	Ζάλη θέσης, ζάλη προσπάθειας	Όχι συχνές	-	-	-
	Δυσγευσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	-	-
	Εξωπυραμιδικό 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	-	-	-	Μη γνωστές
	Οπτική διαταραχή	-	Όχι συχνές	-	-
	Μείωση οπτικής οξύτητας	Όχι συχνές	Όχι συχνές	-	Σπάνιες
	Αποκόλληση του χοριοειδούς	-	-	-	Μη γνωστές
Διαταραχές του	Εμβοές	-	Όχι συχνές	-	-

ωτός και του λαβυρίνθου	Τλιγγος	Όχι συχνές	–	Όχι συχνές	–
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	–	Συχνές	–	–
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές	–	–	–
	Αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)	–	Πολύ σπάνιες	–	Σπάνιες
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	–	Πολύ σπάνιες	–	–
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	–	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	Κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
	Απόπνοια	Όχι συχνές	–	–	–
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου	–	Όχι συχνές	–	–
	Δυσκοιλιότητα	–	–	–	Σπάνιες
	Μειωμένη όρεξη	–	–	–	Συχνές
	Διάρροια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	–	Σπάνιες
	Ξηροστομία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	–	–
	Δυσπεψία	Συχνές	Όχι συχνές	–	–
	Γαστρίτιδα	–	Πολύ σπάνιες	–	–
	Υπερπλασία των 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 ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου	–	–	–	Πολύ σπάνιες
	Πολύμορφο ερύθημα	–	Πολύ σπάνιες	–	Μη γνωστές
	Εξάνθημα	–	Όχι συχνές	–	–
	Υπεριδρωσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	–	–
	Αντίδραση φωτοευαισθησίας*	–	Πολύ σπάνιες	–	Σπάνιες
	Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	–
	Πορφύρα	–	Όχι συχνές	–	Σπάνιες
	Κνίδωση	–	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	–	–
	Διόγκωση άρθρωσης	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 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 αζώτου 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	–	–

* Βλ. παράγραφο 4.4 Φωτοευαισθησία

** Κυρίως συμβατές με χολόσταση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Το κυριότερο σύμπτωμα υπερδοσολογίας με βαλσαρτάνη είναι ενδεχομένως η έντονη υπόταση με ζάλη. Η υπερδοσολογία με αμλοδιπίνη μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και, ενδεχομένως, σε αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί με την αμλοδιπίνη εκσεσημασμένη και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση περιλαμβανομένης της καταπληξίας με θανατηφόρο κατάληξη.

Θεραπεία

Αμλοδιπίνη/Βαλσαρτάνη/Υδροχλωροθειαζίδη

Η κλινικά σημαντική υπόταση που οφείλεται σε υπερδοσολογία με συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης απαιτεί ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και της παρακολούθησης του όγκου των υγρών στην κυκλοφορία καθώς και της αποβολής ούρων. Ένα αγγειοσυσταλτικό μπορεί να βοηθήσει στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χρήση του. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να αποβεί επωφελές όσον αφορά την αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Αμλοδιπίνη

Εάν έγινε πρόσφατα κατάποση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πρόκλησης εμέτου ή πλήσης στομάχου. Έχει δείχθει ότι η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές αμέσως μετά τη λήψη αμλοδιπίνης ή έως και δύο ώρες μετά από αυτήν, μειώνει σημαντικά την απορρόφηση της αμλοδιπίνης.

Η αμλοδιπίνη δεν είναι πιθανό να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση.

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη δεν είναι πιθανό να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση.

Υδροχλωροθειαζίδη

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Το Valodip HCT συνδυάζει τρεις αντιυπερτασικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση: η αμλοδιπίνη ανήκει στην ομάδα φαρμάκων των ανταγωνιστών του ασβεστίου και η βαλσαρτάνη στην ομάδα φαρμάκων των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II και η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει στην ομάδα φαρμάκων των θειαζιδικών διουρητικών. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση.

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 μετρίου βαθμού έως σοβαρή υπέρταση (η μέση συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη ήταν 170/107 mmHg) έλαβαν θεραπείες με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 10 mg/320 mg/25 mg, με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320 mg/25 mg, με αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη 10 mg/320 mg, ή με υδροχλωροθειαζίδη/αμλοδιπίνη 25 mg/10 mg. Στην έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς έλαβαν τις χαμηλότερες δόσεις της θεραπείας συνδυασμού 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 το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, 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 θεραπεία τριπλού συνδυασμού ήταν στατιστικά ανώτερη από καθεμιά εκ των τριών θεραπειών διπλού συνδυασμού ως προς τη μείωση της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Οι μειώσεις της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ήταν κατά 7,6/5,0 mmHg μεγαλύτερες από ότι με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, κατά 6,2/3,3 mmHg μεγαλύτερες από ότι με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης και κατά 8,2/5,3 mmHg μεγαλύτερες από ότι με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/υδροχλωροθειαζίδης. Η πλήρης αντιυπερτασική επίδραση επιτεύχθηκε μετά από 2 εβδομάδες λήψης της μέγιστης δόσης του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης. Στατιστικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών πέτυχαν ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg) με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης (71%) σε σχέση με καθεμιά εκ των τριών θεραπειών διπλού συνδυασμού (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 τους συνδυασμούς βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, βαλσαρτάνης/αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης/αμλοδιπίνης.

Αμλοδιπίνη

Μηχανισμός δράσης

Το συστατικό αμλοδιπίνη του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης εμποδίζει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στην άμεση χάλαση του αγγειακού λείου μυός, το οποίο προκαλεί μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε θέσεις σύνδεσης τόσο των διυδροπυριδινών όσο και των μη-διυδροπυριδινών. Οι διαδικασίες συστολής του καρδιακού μυός και του αγγειακού λείου μυός εξαρτώνται από τη μετακίνηση των εξωκυττάρων ιόντων ασβεστίου σε

αυτά τα κύτταρα μέσω ειδικών διαύλων ιόντων.

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

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

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

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

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

Συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών ή μεγαλύτεροι τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένων: προηγούμενου εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (>6 μήνες πριν την ένταξη) ή άλλης τεκμηριωμένης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - χοληστερόλη <35 mg/dl ή <0,906 mmol/l (11,6%), διαγνωσθείσας υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή ηχοκαρδιογραφήματος (20,9%), ενεργού καπνίσματος (21,9%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν σύνθετο και περιελάμβανε θανατηφόρο στεφανιαία νόσο ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη

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

Βαλσαρτάνη

Μηχανισμός δράσης

Η βαλσαρτάνη είναι ένας χορηγούμενος από στόματος δραστικός, ισχυρός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Δρα εκλεκτικά στον υποδοχέα υποτύπου 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.

Στους περισσότερους ασθενείς, μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης από στόματος, η έναρξη της αντιυπερτασική δράσης παρουσιάζεται εντός 2 ωρών, και η μέγιστη πτώση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται εντός 4-6 ωρών. Η αντιυπερτασική δράση παραμένει για 24 ώρες μετά τη χορήγηση. Κατά την 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. Έχειδειχθεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοίο 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 θειαζιδικών είναι μέσω αναστολής του συμμεταφορέα Na⁺Cl⁻ πιθανώς δια ανταγωνισμού για το σημείο Cl⁻, επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης των ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ίσο βαθμό κατά προσέγγιση και έμμεσα, μέσω της διουρητικής δράσης του μειώνει τον όγκο του πλάσματος, με συνακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας 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 το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ιδιοπαθή υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

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

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

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

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

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και στη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και τους ΑΥΑΠ.

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

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

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 που αποτελούνταν από 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονταν 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης (≥ 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).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γραμμικότητα

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

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Μετά την από στόματος χορήγηση συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε υγιείς ενήλικες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης, της βαλσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 6-8 ώρες, 3 ώρες, και σε 2 ώρες, αντίστοιχα. Ο ρυθμός και ο βαθμός απορρόφησης της αμλοδιπίνης, της βαλσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης από το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης είναι ίδιοι όπως όταν αυτές

χορηγούνται ως μεμονωμένες δοσολογικές μορφές.

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

Η αποβολή της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής περίπου 30 έως 50 ώρες. Επίπεδα σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το 10% της αρχικής αμλοδιπίνης και το 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

Βαλσαρτάνη

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση βαλσαρτάνης ως μονοθεραπεία, 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 χορήγηση δόσης οι συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες για την ομάδα των ασθενών που έλαβαν τροφή και για την ομάδα αυτών που δεν έλαβαν. Ωστόσο, αυτή η μείωση της AUC δεν συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση του θεραπευτικού αποτελέσματος, και επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται είτε με είτε χωρίς τροφή.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Η βαλσαρτάνη δεν μετασχηματίζεται σε μεγάλο βαθμό καθώς μόνο το 20% περίπου της δόσης ανακτάται σε μορφή μεταβολιτών. Ένας μεταβολίτης υδροξείος 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 πολυεχθετικής απομάκρυνσης ($t_{1/2\alpha} < 1$ ώρα και $t_{1/2\beta}$ περίπου 9 ώρες). Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 83% της δόσης) και στα ούρα (περίπου το 13% της δόσης), κυρίως ως αναλλοίωτο φάρμακο. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της βαλσαρτάνης από το πλάσμα είναι περίπου 2 l/h και η νεφρική της κάθαρση είναι 0,62 l/h (περίπου το 30% της ολικής κάθαρσης). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, μετά από μία δόση από στόματος, 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 την από στόματος χορήγηση.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg. Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται με πρωτεΐνες ορού (40-70%), κυρίως με τη 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 επαναλαμβανόμενη δοσολογία 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 στην παθητική διήθηση και στην 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 ή άνω)

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

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

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη τόσο σε υγιή όσο και σε υπερτασικά ηλικιωμένα άτομα σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Καθώς τα τρία συστατικά είναι εξίσου καλά ανεκτά σε νεαρούς και ηλικιωμένους ασθενείς, συνιστώνται τα συνήθη δοσολογικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία. Όπως αναμένεται για μια ένωση που η νεφρική της κάθαρση αντιστοιχεί μόλις στο 30% της ολικής κάθαρσης στο πλάσμα, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της

συστηματικής έκθεσης στη βαλσαρτάνη.

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

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 μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC.

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 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 αμλοδιπίνης με συνεπακόλουθη αύξηση της AUC κατά 40-60% περίπου. Κατά μέσο όρο, σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού 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). Λόγω του συστατικού της βαλσαρτάνης, ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 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 είδη ζώων με αμλοδιπίνη, βαλσαρτάνη, υδροχλωροθειαζίδη, συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης και συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης, δεν υπήρξε ένδειξη συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας του οργάνου-στόχου που θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς την ανάπτυξη του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης για κλινική χρήση στον άνθρωπο.

Προκλινικές μελέτες ασφάλειας διάρκειας μέχρι 13 εβδομάδων διεξήχθησαν με το συνδυασμό αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 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 παρασπειραματικών κυττάρων στο νεφρό και εστιακές αλλοιώσεις του αδενώδους στομάχου σε αρουραίους. Όλες αυτές οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες μετά από περίοδο ανάρρωσης 4 εβδομάδων και θεωρήθηκαν ότι ήταν υπερβολικές φαρμακολογικές επιδράσεις.

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης δεν δοκιμάστηκε για γονοτοξικότητα ή καρκινογένεση, εφόσον δεν υπήρξαν ενδείξεις για τυχόν αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε αυτές τις ουσίες, οι οποίες κυκλοφορούν στην αγορά για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, η αμλοδιπίνη, η βαλσαρτάνη και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν δοκιμαστεί μεμονωμένα για γονοτοξικότητα 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.

Επίδραση στη γονιμότητα

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 10 mg για τον άνθρωπο υπολογιζόμενη σε mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη με αρουραίους στην οποία αρσενικοί αρουραίοι έλαβαν βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση υπολογιζόμενη σε mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς επίσης και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματίδων και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς που έλαβαν στη διατροφή τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε επίπεδα ημερήσιας δοσολογίας των 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια με, και για τους αρουραίους δύο φορές* η μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 10 mg υπολογιζόμενη σε 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 σωματικό βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

Βαλσαρτάνη

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

Σε αρουραίους, μητρικές τοξικές δόσεις (600 mg/kg/ημέρα) κατά τις τελευταίες ημέρες της κύησης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας οδήγησαν σε χαμηλότερη 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 μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο υπολογιζόμενη σε mg/m² (οι υπολογισμοί θεωρούν ως δεδομένη μια από στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 kg).

Σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις βαλσαρτάνης (200 έως 600 mg/kg σωματικού βάρους) προκάλεσαν σε 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 βασηοφιλία σε άρρηνες). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (200 έως 600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 6 και 18 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο υπολογιζόμενη σε mg/m² (οι υπολογισμοί προϋποθέτουν χορήγηση από στόματος δόσης 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 kg).

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Ποβιδόνη K25

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Μαννιτόλη

Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Πολυβινυλαλκοόλη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Τάλκης

Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172) – μόνο για τα 10 mg/160 mg/12,5 mg και 10 mg/320 mg/25 mg

Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172) – μόνο για τα 5 mg/160 mg/25 mg και 10 mg/160 mg/25 mg

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης (φύλλο OPA/Alu/PVC//Alu): 30, 100, 30 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5 mg/160 mg/12,5 mg:

5 mg/160 mg/25 mg:

10 mg/160 mg/12,5 mg:

10 mg/160 mg/25 mg:

10 mg/320 mg/25 mg:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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