

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COVADIR 5 mg/160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
COVADIR 10 mg/160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

COVADIR 5 mg/160 mg

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

COVADIR 10 mg/160 mg

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

COVADIR 5 mg/160 mg

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Σκούρου κίτρινου χρώματος, οβάλ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, εγχαραγμένα με το «C94» στη μία πλευρά.

COVADIR 10 mg/160 mg

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτού κίτρινου χρώματος, οβάλ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, εγχαραγμένα με το «C95» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

COVADIR 5 mg/160 mg

Η συνιστώμενη δόση του COVADIR είναι ένα δισκίο την ημέρα.

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

COVADIR 10 mg/160 mg

Η συνιστώμενη δόση του COVADIR είναι ένα δισκίο την ημέρα.

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

Το COVADIR μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

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

Για λόγους ευκολίας, οι ασθενείς που λαμβάνουν βαλσαρτάνη και αμλοδιπίνη από διακριτά δισκία/καψάκια μπορούν να μεταβούν σε COVADIR που περιέχει τις δύο αυτές ουσίες στις ίδιες δόσεις.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Στην μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Εφιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του COVADIR σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 80 mg βαλσαρτάνης. Η συνιστώμενη δοσολογία της αμλοδιπίνης δεν έχει ακόμη καθοριστεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Κατά την μετάβαση των υπερτασικών ασθενών που πληρούν τις προϋποθέσεις (βλ. παράγραφο 4.1) με ηπατική δυσλειτουργία σε αμλοδιπίνη ή COVADIR, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη διαθέσιμη δόση αμλοδιπίνης, ως μονοθεραπεία, ή αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, απαιτείται προσοχή όταν αυξάνεται η δοσολογία. Κατά την μετάβαση των ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών που πληρούν τις προϋποθέσεις (βλ. παράγραφο 4.1) σε αμλοδιπίνη ή COVADIR, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη διαθέσιμη δόση αμλοδιπίνης, ως μονοθεραπεία ή αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης σε συνδυασμό, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Συνιστάται η λήψη του COVADIR με λίγο νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση.
- Η ταυτόχρονη χρήση του COVADIR με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- 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 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 έχει τεκμηριωθεί.

Κύηση

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

Ασθενείς με υπονατριαιμία και/ή υποογκαιμία

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

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

Υπερκαλιαιμία

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

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Το COVADIR πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στη 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 αυξηθούν σε αυτούς τους ασθενείς.

Μεταμόσχευση νεφρού

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται αναλλοίωτη κυρίως μέσω της χολής. Ο χρόνος ημιζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων.

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του συνδυασμού αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR >30 ml/min/1,73 m²). Σε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

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

Αγγειοοίδημα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη, έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος του λάρυγγα και της γλωττίδας, που προκαλεί απόφραξη των αεραγωγών και/ή οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, το φάρυγγα και/ή τη γλώσσα. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν στο παρελθόν αγγειοοίδημα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων MEA. Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/βαλσαρτάνης πρέπει να διακοπεί αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν αγγειοοίδημα και δεν πρέπει να χορηγείται εκ νέου.

Καρδιακή ανεπάρκεια/μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ως αποτέλεσμα της αναστολής του συστήματος ρενίνης-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 του MEA και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης έχει συσχετισθεί 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 αμλοδιπίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μη ισχαιμικής αιτιολογίας κατηγορίας, III και IV σύμφωνα με την ταξινόμηση της NYHA (Κατηγοριοποίηση της Καρδιολογικής Εταιρείας Νέας Υόρκης), η αμλοδιπίνη συνδέθηκε με αυξημένο αριθμό αναφορών πνευμονικού οιδήματος, παρά τη μη σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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

Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς βαλβίδας

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

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

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, ΑΥΑII ή αλίσκινης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και πρόκλησης 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, ΑΥΑII ή αλίσκινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα 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 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης /βαλσαρτάνης δεν έχει μελετηθεί σε άλλο πληθυσμό ασθενών εκτός των υπερτασικών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις κοινές για το συνδυασμό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης του συνδυασμού αμλοδιπίνης /βαλσαρτάνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Να λαμβάνονται υπόψη σε ταυτόχρονη χρήση

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

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

Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με την αμλοδιπίνη

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ

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

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

Αναστολείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση 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 μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών

διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

Επαγωγείς του CYP3A4 (αντιεπιληπτικά [π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, φωσφαινυτοΐνη, πριμιδόνη], ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο))

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον (βαλσαμόχορτο)] μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με επαγωγείς του CYP3A4.

Σιμβαστατίνη

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε 77% αύξηση της έκθεσης στη σιμβαστατίνη, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία σιμβαστατίνης. Συνιστάται ο περιορισμός της δόσης της σιμβαστατίνης σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με υπό αγωγή με αμλοδιπίνη.

Δαντρολένιο (έγχυση)

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

Να λαμβάνονται υπόψη σε ταυτόχρονη χρήση

Άλλα

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

Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με τη βαλσαρτάνη

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό καθώς και περιστατικά τοξικότητας κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Επίσης, εάν χρησιμοποιείται και διουρητικό, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας λόγω του λιθίου είναι πιθανό να αυξηθεί περαιτέρω με τη χρήση του συνδυασμού αμλοδιπίνη /βαλσαρτάνη.

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

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

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων των

εκλεκτικών αναστολέων COX-2, του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (>3 g/ημέρα) και των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ

Όταν οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, μπορεί να παρατηρηθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II και ΜΣΑΦ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και σε αύξηση του καλίου ορού. Επομένως, συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς και επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.

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

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

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

Άλλα

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

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

Επιδημιολογικά στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς 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.

Παρόλο που δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο από τη χρήση Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (AYAll), μπορεί να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με AYAll θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν κύηση θα πρέπει να αλλάξουν προς κάποια εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η θεραπεία με AYAll θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, και, εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

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

Εάν η έκθεση σε AYAll 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 AYAll θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού αμλοδιπίνη /βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, επομένως ο συνδυασμός αμλοδιπίνη /βαλσαρτάνη δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου νεογνού.

Γονιμότητα

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

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών επίμυων σε από του στόματος δόσεις έως 200 mg/kg/ημέρα. Αυτή η δόση είναι 6 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο υπολογισμένη σε mg/m^2 (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 όσον αφορά τη δυναμική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε επίμυες 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 και οδηγούν οχήματα ή χειρίζονται μηχανήματα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι μπορεί να εκδηλωθεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του συνδυασμού αμλοδιπίνη /βαλσαρτάνη έχει αξιολογηθεί σε πέντε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με 5.175 ασθενείς, οι 2.613 από τους οποίους έλαβαν βαλσαρτάνη σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες βρέθηκαν να είναι οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ή οι πιο σημαντικές ή σοβαρές: ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη, υπερευαισθησία, κεφαλαλγία, συγκοπή, ορθοστατική υπόταση, οίδημα, οίδημα με εντύπωμα, οίδημα προσώπου, περιφερικό οίδημα, κόπωση, ερυθρότητα, εξασθένηση και ξεραφή.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητά τους χρησιμοποιώντας τον παρακάτω κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		αμλοδιπίνη / βαλσαρτάνη	αμλοδιπίνη	βαλσαρτάνη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές	--	--
	Γρίπη	Συχνές	--	--
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης μειωμένα	--	--	Μη γνωστές
	Λευκοπενία	--	Πολύ σπάνιες	--
	Ουδετεροπενία	--	--	Μη γνωστές
	Θρομβοπενία, μερικές φορές με πορφύρα	--	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αναρεξία	Όχι συχνές	--	--
	Υπερασβετταϊμία	Όχι συχνές	--	--
	Υπεργλυκαιμία	--	Πολύ σπάνιες	--
	Υπερλιπιδαιμία	Όχι συχνές	--	--
	Υπερουριχαιμία	Όχι συχνές	--	--
	Υποκαλιαιμία	Συχνές	--	--
	Υπονατριαιμία	Όχι συχνές	--	--

Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	--	Όχι συχνές	--
	Άγχος	Σπάνιες		
	Αϋπνία/διαταραχές ύπνου	--	Όχι συχνές	--
	Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης	--	Όχι συχνές	--
	Σύγχυση	--	Σπάνιες	--
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Μη φυσιολογικός συντονισμός	Όχι συχνές	--	--
	Ζάλη	Όχι συχνές	Συχνές	--
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές	--	--
	Δυσγευσία	--	Όχι συχνές	--
	Εξωπυραμιδικό σύνδρομο	--	Μη γνωστές	--
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	--
	Υπέρταση	--	Πολύ σπάνιες	--
	Παραισθησία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--
	Περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια	--	Πολύ σπάνιες	--
	Υπνηλία	Όχι συχνές	Συχνές	--
	Συγκοπή	--	Όχι συχνές	--
	Τρόμος	--	Όχι συχνές	--
	Υπαισθησία	--	Όχι συχνές	--
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Σπάνιες	Όχι συχνές	--
	Διαταραχή της οπτικής λειτουργίας	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	Σπάνιες	Όχι συχνές	--
	Ίλιγγος	Όχι συχνές	--	Όχι συχνές

Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνές	Συχνές	--
	Συγκοπή	Σπάνιες	--	--
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές	--	--
	Αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής)		Πολύ σπάνιες	
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	--	Πολύ σπάνιες	--
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	--	Συχνές	--
	Υπόταση	Σπάνιες	Όχι συχνές	--
	Ορθοστατική υπόταση	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	--
	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος	Όχι συχνές	--	--
	Ρινίτιδα	--	Όχι συχνές	--
Διαταραχές του Γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακή δυσφορία, άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Μεταβολή εντερικών συνηθειών	--	Όχι συχνές	--
	Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές	--	--
	Διάρροια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--
	Ξηροστομία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--
	Δυσπεψία	--	Όχι συχνές	--
	Γαστρίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--
	Υπερπλασία ούλων	--	Πολύ σπάνιες	--
	Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	--
	Παγκρεατίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--
	Έμετος	--	Όχι συχνές	--

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της χολερυθρίνης αίματος	--	Πολύ σπάνιες*	Μη γνωστές
	Ηπατίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--
	Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος	--	Πολύ σπάνιες	--
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	--	Όχι συχνές	--
	Αγγειοίδημα	--	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
	Δερματίτιδα πομφολυγώδης	--	--	Μη γνωστές
	Ερύθημα	Όχι συχνές	--	--
	Πολύμορφο ερύθημα	--	Πολύ σπάνιες	--
	Εξάνθημα (exanthema)	Σπάνιες	Όχι συχνές	--
	Υπεριδρωση	Σπάνιες	Όχι συχνές	--
	Αντίδραση Φωτοευαισθησίας	--	Όχι συχνές	--
	Κνησμός	Σπάνιες	Όχι συχνές	Μη γνωστές
	Πορφύρα	--	Όχι συχνές	--
	Γενικευμένο εξάνθημα (rash)	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
	Αποχρωματισμός δέρματος	--	Όχι συχνές	--
	Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος	--	Πολύ σπάνιες	--
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα	--	Πολύ σπάνιες	--
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	--	Πολύ σπάνιες	--
Οίδημα Quincke	--	Πολύ σπάνιες	--	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--
	Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	--
	Οίδημα στις αρθρώσεις	Όχι συχνές	--	--
	Μυϊκός σπασμός	Σπάνιες	Όχι συχνές	--
	Μυαλγία	--	Όχι συχνές	Μη γνωστές
	Οίδημα σφυρών	--	Συχνές	--
	Καρηβαρία	Σπάνιες	--	--

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	--	--	Μη γνωστές
	Διαταραχή της ούρησης	--	Όχι συχνές	--
	Νυκτουρία	--	Όχι συχνές	--
	Πολλακιουρία	Σπάνιες	Όχι συχνές	--
	Πολυουρία	Σπάνιες	--	--
	Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία	--	--	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ανικανότητα	--	Όχι συχνές	--
	Στυτική δυσλειτουργία	Σπάνιες	--	--
	Γυναικομαστία	--	Όχι συχνές	--
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	Συχνές	Όχι συχνές	--
	Δυσφορία, αίσθημα κακουχίας	--	Όχι συχνές	--
	Κόπωση	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Οίδημα προσώπου	Συχνές	--	--
	Έξαιψη	Συχνές	--	--
	Μη καρδιακό θωρακικό άλγος	--	Όχι συχνές	--
	Οίδημα	Συχνές	Συχνές	--
	Οίδημα περιφερικό	Συχνές	--	--
	Άλγος	--	Όχι συχνές	--
	Οίδημα με εντύπωμα	Συχνές	--	--
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση καλίου αίματος	--	--	Μη γνωστές
	Αύξηση σωματικού βάρους	--	Όχι συχνές	--
	Μείωση σωματικού βάρους	--	Όχι συχνές	--

* Κυρίως συμβατά με χολόσταση

Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τον συνδυασμό

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

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

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

Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα μεμονωμένα συστατικά

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν παραπάνω για κάθε μεμονωμένο συστατικό (αμλοδιπίνη ή βαλσαρτάνη) μπορούν, επίσης, να αποτελέσουν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειές του συνδυασμού αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη, έστω και εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του.

Αμλοδιπίνη

Συχνές

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

Όχι συχνές

Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη, τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας), εμβοές, υπόταση, δύσπνοια, ρινίτιδα, έμετος, δυσπεψία, αλωπεκία, πορφύρα, αποχρωματισμός δέρματος, υπερίδρωση, κνησμός, εξάνθημα, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, άλγος, διαταραχή ούρησης, αυξημένη συχνότητα ούρησης, ανικανότητα, γυναικομαστία, θωρακικό άλγος, εξασθένηση, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους.

Σπάνιες

Πολύ σπάνιες

Σύγχυση.

Λευκοπενία, θρομβοπενία, αλλεργικές αντιδράσεις, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, περιφερική νευροπάθεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής), αγγειίτιδα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία ούλων, ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατικά ένζυμα αυξημένα*, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία.

* κυρίως συμβατά με χολόσταση

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο.

Βαλσαοτάνη

Μη γνωστές

Μείωση της αιμοσφαιρίνης, μείωση του αιμοτοκρίτη, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, αύξηση του καλίου στον ορό, αύξηση των τιμών της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της χολερυθρίνης ορού, νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία, αύξηση της κρεατινίνης ορού, αγγειοοίδημα, μυαλγία, αγγειίτιδα, υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της ορονοσίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού 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 από COVADIR. Το κυριότερο σύμπτωμα της υπερδοσολογίας βαλσαρτάνης είναι ενδεχομένως η έντονη υπόταση συνοδευόμενη από ζάλη. Η υπερδοσολογία αμλοδιπίνης μπορεί να οδηγήσει σε υπέρμετρη περιφερική αγγειοδιαστολή και, ενδεχομένως, σε αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχει επίσης αναφερθεί σημαντική και δυνητικώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση που μπορεί να περιλαμβάνει έως και καταπληξία με θανατηφόρο έκβαση.

Θεραπεία

Εάν η κατάποση είναι πρόσφατη, 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. Κλινικά σημαντική υπόταση, που οφείλεται σε υπερδοσολογία αμλοδιπίνης /βαλσαρτάνης, 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 παραγωγής 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 στην προσπάθεια αναστροφής των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Τόσο η βαλσαρτάνη όσο και η αμλοδιπίνη είναι απίθανο να απομακρυνθούν μέσω αιμοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγοντες δρώντες στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, συνδυασμοί, ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε συνδυασμό με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, κωδικός ATC: C09DB01

Το COVADIR συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης προκειμένου να ελεγχθεί η αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αμλοδιπίνη ανήκει στην ομάδα των ανταγωνιστών ασβεστίου και η βαλσαρτάνη στην ομάδα των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II. Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι, μεμονωμένο, το κάθε συστατικό.

Αμλοδιπίνη/Βαλσαρτάνη

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνης και βαλσαρτάνης οδηγεί σε δοσοεξαρτώμενη, αθροιστική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε όλο το εύρος των θεραπευτικών του δόσεων. Η αντιυπερτασική δράση μίας μεμονωμένης δόσης του συνδυασμού παρέμεινε για 24 ώρες.

Κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο

Περισσότεροι από 1.400 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν αμλοδιπίνη / βαλσαρτάνη άπαξ ημερησίως, σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές. Στις δοκιμές συμμετείχαν ενήλικοι ασθενείς με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, μη επιπλεγμένη ιδιοπαθή υπέρταση (μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθήμενη θέση ≥ 95 και < 110 mmHg). Αποκλείστηκαν ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο – με καρδιακή ανεπάρκεια, διαβήτη τύπου I και ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου II και με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου εντός ενός έτους.

Κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο σε ασθενείς μη αποκρινόμενους σε μονοθεραπεία

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

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

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνη /βαλσαρτάνη μελετήθηκε επίσης σε μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη με 130 υπερτασικούς ασθενείς, με μέση διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθήμενη θέση ≥ 110 mmHg και < 120 mmHg. Στη μελέτη αυτή (αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της μελέτης 171/113 mmHg), ένα σχήμα αμλοδιπίνης /βαλσαρτάνης 5 mg/160 mg, που τιτλοποιήθηκε έως τη δόση 10 mg/160 mg, μείωσε την αρτηριακή πίεση σε καθήμενη θέση κατά 36/29 mmHg, σε σύγκριση με τη μείωση κατά 32/28 mmHg που επετεύχθη με σχήμα λισινοπρίλης/υδροχλωροθειαζιδης 10 mg/12,5 mg που τιτλοποιήθηκε έως τη δόση 20 mg/12,5 mg.

Σε δύο μακροχρόνιες συμπληρωματικές μελέτες, η δράση του συνδυασμού αμλοδιπίνη /βαλσαρτάνη διατηρήθηκε για πάνω από ένα χρόνο. Η απότομη διακοπή της λήψης του συνδυασμού αμλοδιπίνη /βαλσαρτάνη δεν έχει συσχετιστεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η ηλικία, το φύλο, η φυλή ή ο δείκτης μάζας σώματος (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²)

δεν επηρεάζουν την ανταπόκριση στο συνδυασμό αμλοδιπίνη /βαλσαρτάνη.

Ο συνδυασμός αμλοδιπίνη /βαλσαρτάνη δεν έχει μελετηθεί σε κάποιον άλλο πληθυσμό ασθενών πέραν εκείνου με υπέρταση. Η βάλσαρτάνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια. Η αμλοδιπίνη έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, αγγειοσυσπαστική στηθάγχη και αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο.

Αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη, που είναι ένα από τα συστατικά του συνδυασμού αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη, αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στην χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, που προκαλεί μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αμλοδιπίνη συνδέεται στις θέσεις σύνδεσης τόσο των διυδροπυριδινών όσο και ουσιών που δεν ανήκουν στην ομάδα των διυδροπυριδινών. Οι συσταλτικές διαδικασίες του καρδιακού και αγγειακού λείου μυός εξαρτώνται από την είσοδο των εξκυττάρων 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 όρθια θέση. Αυτές οι μειώσεις της αρτηριακής πίεσης δεν συνοδεύονται από σημαντική μεταβολή του καρδιακού ρυθμού ή των επιπέδων κατεχολαμινών στο πλάσμα σε χρόνια χορήγηση.

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

Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, θεραπευτικές δόσεις της αμλοδιπίνης οδήγησαν σε μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων και αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της αποτελεσματικής 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 βηματισμού), 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 εντός του εύρους των θεραπευτικών δόσεων, σε υγιή ζώα και ανθρώπους, ακόμα και όταν συγχωρηγήθηκε με βήτα αποκλειστές σε ανθρώπους.

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

Χρήση σε ασθενείς με υπέρταση

Μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται Μελέτη Αντιυπερτασικής και Αντιλιπιδαιμικής Θεραπείας για την

Πρόληψη του Καρδιακού Επεισοδίου (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (Αναστολέας MEA= ACE-inhibitor) ως θεραπείες πρώτης γραμμής έναντι του θειαζιδικού διουρητικού, χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα σε ήπια έως μέτρια υπέρταση.

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

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν μια σύνθεση θανατηφόρας στεφανιαίας νόσου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος 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, ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας (συνιστώσα ενός σύνθετου, συνδυασμένου, καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα της αμλοδιπίνης, σε σύγκριση με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p < 0,001$). Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα όλων των αιτιών, μεταξύ της βασισμένης σε αμλοδιπίνη θεραπείας και της βασισμένης σε χλωροθαλιδόνη θεραπείας RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη είναι ένας χορηγούμενος από του στόματος δραστικός, ισχυρός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Δρα εκλεκτικά στον υπότυπο υποδοχέα AT₁, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα, μετά από αποκλεισμό του υποδοχέα AT₁ με βαλσαρτάνη, μπορεί να διεγείρουν το μη αποκλεισμένο υπότυπο του υποδοχέα AT₂, ο οποίος φαίνεται ότι αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT₁. Η βαλσαρτάνη δεν επιδεικνύει μερικώς αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT₁ και έχει πολύ μεγαλύτερη (περίπου 20.000 φορές) συγγένεια για τον υποδοχέα AT₁ απ' ό,τι για τον υποδοχέα AT₂.

Η βαλσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA, γνωστό και ως κινινάση II, που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II και αποικοδομεί τη βραδυκινίνη. Καθώς δεν παρατηρείται καμία επίδραση στο MEA και καμία ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας P, οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II είναι απίθανο να σχετίζονται με βήχα. Σε κλινικές δοκιμές όπου η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα MEA, ο επιπολασμός ξηρού βήχα ήταν σε σημαντικό βαθμό ($p < 0,05$) χαμηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με βαλσαρτάνη απ' ό,τι στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αναστολέα MEA (2,6% έναντι 7,9%, αντίστοιχα). Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα MEA, βήχας εμφανίστηκε στο

19,5% των συμμετεχόντων που έλαβαν βαλσαρτάνη, και στο 19% εκείνων που έλαβαν θειαζιδικό διουρητικό, έναντι ποσοστού 68,5% των ασθενών που έλαβαν αναστολέα ΜΕΑ ($p < 0,05$). Η βαλσαρτάνη δεν συνδέεται και δεν αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή διαύλους ιόντων που είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος.

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

Στην πλειονότητα των ασθενών, μετά τη χορήγηση μεμονομένης 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. Σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης, με οποιαδήποτε δόση, επιτυγχάνεται εντός 2-4 εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Απτόμη διακοπή της λήψης βαλσαρτάνης δεν έχει συσχετιστεί με υποτροπή της υπέρτασης (rebound) ή άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα.

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

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, 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 ΑΥΑII.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και διαβητική νεφροπάθεια.

Οι μελέτες αυτές δεν έχουν δείξει σημαντική ευεργετική επίδραση στις νεφρικές και/ή τις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών τους ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι, επίσης, συναφή για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και ΑΥΑII.

Ως εκ τούτου, αναστολείς ΜΕΑ και ΑΥΑII 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 καθιερωμένη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν ΑΥΑII, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II 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 από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και τα ανεπιθύμητα συμβάματα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γραμμικότητα

Η αμλοδιπίνη και η βαλσαρτάνη παρουσιάζουν γραμμική φαρμακοκινητική.

Αμλοδιπίνη/βαλσαρτάνη

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

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση: Μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων αμλοδιπίνης ως μονοθεραπεία, 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 με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός: Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς (περίπου το 90%) στο ήπαρ προς ανενεργούς μεταβολίτες.

Αποβολή: Η απομάκρυνση της αμλοδιπίνης από το πλάσμα είναι διφασική, με τελικό χρόνο ημιζωής της απομάκρυνσης, 30 έως 50 ώρες περίπου. Τα επίπεδα στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μετά από συνεχή χορήγηση για 7-8 ημέρες. Το 10% της αμλοδιπίνης υπό την αρχική της μορφή και το 60% των μεταβολιτών της αμλοδιπίνης απεκκρίνονται στα ούρα.

Βαλσαρτάνη

Απορρόφηση: Μετά την από του 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 αυτή μετράται μέσω της AUC) στη βαλσαρτάνη κατά 40% περίπου και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) κατά 50% περίπου, παρόλο που 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, η μείωση αυτή της AUC δεν συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση της θεραπευτικής δράσης, και επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται με ή άνευ τροφής.

Κατανομή: Ο όγκος κατανομής της βαλσαρτάνης στη 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 με πρωτεΐνες του ορού (94-97%), κυρίως με τη λευκωματίνη ορού.

Βιομετασχηματισμός: Η βαλσαρτάνη δεν μετασχηματίζεται σε μεγάλο βαθμό, καθώς μόνο το 20% περίπου της δόσης εντοπίζεται υπό μορφή μεταβολιτών. Ένας υδροξυλιωμένος μεταβολίτης έχει εντοπιστεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις (λιγότερο από το 10% της AUC της βαλσαρτάνης). Αυτός ο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά μη δραστηκός.

Αποβολή: Η βαλσαρτάνη εμφανίζει κινητική πολυεκθετικής μείωσης ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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 2l/h και η νεφρική της κάθαρση είναι 0,62 l/h (περίπου το 30% της ολικής κάθαρσης). Ο χρόνος ημιζωής της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

Ειδικόι πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Ο χρόνος έως τις μέγιστες συγκεντρώσεις της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος στους νέους και τους ηλικιωμένους ασθενείς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, οδηγώντας σε αυξήσεις στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και το χρόνο ημιζωής της απομάκρυνσης. Η μέση συστηματική AUC της βαλσαρτάνης είναι μεγαλύτερη κατά 70% στους ηλικιωμένους ασθενείς από ότι στους νέους, επομένως απαιτείται προσοχή όταν αυξάνεται η δοσολογία.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αμλοδιπίνη/Βαλσαρτάνη

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

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

Αυξημένος επιπολασμός και αυξημένη βαρύτητα νεφρικής σωληναριακής βασεοφιλίας/υαλίνωσης, διαστολής και παρουσίας κυλίνδρων, καθώς και

διάμεσης λεμφοκυτταρικής φλεγμονής και υπερτροφίας των αρτηριδίων του μέσου χιτώνα βρέθηκαν σε έκθεση 8-13 (βαλσαρτάνη) και 7-8 (αμλοδιπίνη) φορές τις κλινικές δόσεις των 160 mg βαλσαρτάνης και 10 mg αμλοδιπίνης. Παρόμοιες μεταβολές παρατηρήθηκαν στην ομάδα με βαλσαρτάνη ως μονοθεραπεία (σε έκθεση 8,5-11,0 φορές την κλινική δόση των 160 mg βαλσαρτάνης).

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες, καταγράφηκε υψηλός επιπολασμός διεσταλμένων ουρητήρων, δυσπλαστικών στοιχείων του στέρνου και μη οστεωμένων φαλαγγών μπροστινού ποδιού σε εκθέσεις περίπου 12 (βαλσαρτάνη) και 10 (αμλοδιπίνη) φορές τις κλινικές δόσεις των 160 mg βαλσαρτάνης και των 10 mg αμλοδιπίνης. Διεσταλμένοι ουρητήρες παρατηρήθηκαν επίσης στην ομάδα μονοθεραπείας με βαλσαρτάνη (σε έκθεση 12 φορές την κλινική δόση των 160 mg βαλσαρτάνης). Στη συγκεκριμένη μελέτη καταγράφηκαν μόνο μέτριας βαρύτητας ενδείξεις τοξικότητας της μητέρας (μέτρια μείωση του σωματικού βάρους). Το επίπεδο μη παρατήρησης αποτελέσματος, όσον αφορά τις επιδράσεις στην ανάπτυξη, παρατηρήθηκε σε τριπλάσια (βαλσαρτάνη) και τετραπλάσια (αμλοδιπίνη) της κλινικής έκθεσης (βάσει της AUC).

Όσον αφορά στις μεμονωμένες ουσίες δεν υπήρξαν ενδείξεις μεταλλαξιόγνου δράσης, διάσπασης των γονιδίων (clastogenicity) ή καρκινογόνου δράσης.

Αμλοδιπίνη

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερων από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, εκπεφρασμένη σε mg/kg, κατέδειξαν καθυστέρηση τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των επίμυων που έλαβαν αμλοδιπίνη (οι αρσενικοί για 64 ημέρες και οι θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρι) σε δόσεις έως και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, εκπεφρασμένης σε mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε επίμυες, κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε αμλοδιπίνη βεσυλική για 30 ημέρες, σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση, εκπεφρασμένη σε mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της διεγερτικής ορμόνης των θυλάκων (follicle-stimulating hormone) και της τεστοστερόνης στο πλάσμα, καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματιδίων και των κυτάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιόγνεση

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε επίμυες και μύες, στα πλαίσια της διατροφής των οποίων, χορηγήθηκε αμλοδιπίνη για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε επίπεδα ημερήσιας δόσης 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση (για τους μύες, ομοίως, και για τους επίμυες δύο φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg εκπεφρασμένης σε mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους μύες, αλλά όχι για τους επίμυες.

Μελέτες μεταλλαξιόγνεσης δεν έδειξαν επιδράσεις σχετιζόμενες με το φάρμακο στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση το βάρος ασθενούς που είναι ίσο με 50 kg.

Βαλσαρτάνη

Μη κλινικά δεδομένα δεν μαρτυρούν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, προοπτικής καρκινογένεσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

Σε επίμυες, τοξικές για τη μητέρα δόσεις (600 mg/kg/ημέρα), κατά τις τελευταίες ημέρες της κύησης και κατά τη γαλουχία, οδήγησαν σε μικρότερη επιβίωση, μικρότερη 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 επίμυες (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο, εκπεφρασμένη σε mg/m² (για τους υπολογισμούς θεωρείται ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενής 60 κιλών).

Σε μη κλινικές μελέτες για την ασφάλεια, υψηλές δόσεις βαλσαρτάνης (200 έως 600 mg/kg σωματικού βάρους) προκάλεσαν σε επίμυες μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης) και ένδειξη μεταβολών στη νεφρική αιμοδυναμική (ελαφρώς αυξημένη ουρία αζώτου του αίματος, υπερπλασία των νεφρικών σωληναρίων και βασηοφιλία σε άρρενες). Οι δόσεις αυτές σε επίμυες (200 έως 600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 6 και 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο, εκπεφρασμένη σε mg/m² (οι για τους υπολογισμούς θεωρείται ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενής 60 κιλών).

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

COVADIR 5 mg/160 mg

Πυρήνας του δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη:

Κροσποβιδόνη

Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

COVADIR 10 mg/160 mg

Πυρήνας του δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη:

Κροσποβιδόνη

Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

Κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172)

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 φύλλο ψυχρής τήξης (cold form) OPA/Alu/PVC-Alu.

Συσκευασίες των 28, 30 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

21° χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14568 Κρουονέρι, Αττικής, Ελλάδα

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

COVADIR 5 mg/160 mg

106868/11-09-2019

COVADIR 10 mg/160 mg

106869/11-09-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

25-07-2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2019