

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valsareta 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg βαλσαρτάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

- λακτόζη: 28,50 mg

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Χρώματος ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εγκοπή στη μία όψη. Τα δισκία μπορούν να διαχωριστούν σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες, και της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Θεραπεία των κλινικά σταθερών ενήλικων ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας έπειτα από πρόσφατο (12 ώρες – 10 ημέρες) έμφραγμα του μυοκαρδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια όταν οι αναστολείς ΜΕΑ δεν είναι ανεκτοί ή σε ασθενείς με δυσανεξία στους βήτα αποκλειστές ως συμπληρωματική θεραπεία των αναστολέων ΜΕΑ όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των μεταλλοκορτικοειδών (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Υπέρταση

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Valsareta είναι 80 mg μια φορά την ημέρα. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι ουσιαστικά εμφανές εντός 2 εβδομάδων, και το μέγιστο αποτέλεσμα λαμβάνεται εντός 4 εβδομάδων. Σε κάποιους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 160 mg έως το μέγιστο των 320 mg.

Το Valsareta μπορεί επίσης να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη θα μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση σε αυτούς τους ασθενείς.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Στους κλινικά σταθερούς ασθενείς, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει το νωρίτερο 12 ώρες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Έπειτα από μία δόση έναρξης 20 mg δύο φορές ημερησίως, η βαλσαρτάνη πρέπει να τιτλοποιείται σε 40 mg, 80 mg και 160 mg δύο φορές ημερησίως στο διάστημα των επόμενων λίγων εβδομάδων. Η αρχική δόση παρέχεται από το διχοτομούμενο δισκίο των 40 mg.

Η μέγιστη επιθυμητή δόση είναι 160 mg δύο φορές ημερησίως. Γενικά, συνιστάται οι ασθενείς να επιτυγχάνουν ένα δοσολογικό επίπεδο 80 mg δύο φορές ημερησίως εντός δύο εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και η μέγιστη επιθυμητή δόση, των 160 mg δύο φορές ημερησίως, να επιτυγχάνεται εντός τριών μηνών, ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενή. Εάν εμφανιστούν συμπτωματική υπόταση ή νεφρική δυσλειτουργία, πρέπει να εξετάζεται μια μείωση στη δόση.

Η βαλσαρτάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλες θεραπείες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, π.χ. θρομβολυτικά, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, βήτα αποκλειστές, στατίνες, και διουρητικά. Ο συνδυασμός με αναστολείς ΜΕΑ δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντοτε να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Valsareta είναι 40 mg δύο φορές ημερησίως. Τιτλοποίηση προς τα πάνω σε 80 mg και 160 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει να πραγματοποιείται σε διαστήματα τουλάχιστον δύο εβδομάδων στη μέγιστη δόση που γίνεται ανεκτή από τον ασθενή. Πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχορηγούμενων διουρητικών. Η μέγιστη ημερήσια δόση που χορηγήθηκε σε κλινικές δοκιμές είναι 320 mg σε διηρημένες δόσεις.

Η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλες θεραπείες για καρδιακή ανεπάρκεια. Εντούτοις, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, βαλσαρτάνης και ενός βήτα αποκλειστή ή ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει πάντοτε να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης > 10 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η ταυτόχρονη χρήση βαλσαρτάνης με αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παράγραφο 4.3).

Σακχαρώδης Διαβήτης

Η ταυτόχρονη χρήση βαλσαρτάνης με αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρική υπέρταση

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 18 ετών

Η αρχική δόση είναι 40 mg μία φορά ημερησίως για παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 35 kg και 80 mg μία φορά ημερησίως για παιδιά με σωματικό βάρος 35 kg ή περισσότερο. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται με βάση την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Για τις μέγιστες δόσεις που μελετήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ανατρέξτε στον πίνακα παρακάτω. Δόσεις υψηλότερες από αυτές που αναγράφονται δεν έχουν μελετηθεί και συνεπώς δεν συνιστώνται.

Βάρος	Μέγιστη δόση που μελετήθηκε σε κλινικές δοκιμές
≥18 kg έως <35 kg	80 mg
≥35 kg έως <80 kg	160 mg
≥80 kg έως ≤160 kg	320 mg

Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών

Τα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2. Εντούτοις η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας 1 έως 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών με νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min και σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν έχει μελετηθεί, συνεπώς η βαλσαρτάνη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών με ηπατική δυσλειτουργία

Όπως και στους ενήλικες, η βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη βαλσαρτάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρική καρδιακή ανεπάρκεια και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Το Valsareta δεν συνιστάται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω της έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Τρόπος χορήγησης

Το Valsareta μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα και πρέπει να χορηγείται με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Η ταυτόχρονη χρήση Valsareta με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιβηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερκαλιαιμία

Η ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλους παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (ηπαρίνη κ.λπ.) δεν συνιστάται. Τα επίπεδα του καλίου πρέπει να παρακολουθούνται καταλλήλως.

Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

Δεν υπάρχει επί του παρόντος εμπειρία για την ασφαλή χρήση σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη <10 ml/min και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνεπώς η βαλσαρτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη > 10 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση ΑΥΑ – συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης – ή ΑΜΕΑ με αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η βαλσαρτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με υπονατρίαζα και/ή υποογκαιμία

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατρίαζα και/ή υποογκαιμία, όπως αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με βαλσαρτάνη. Η υπονατρίαζα και/ή υποογκαιμία πρέπει να διορθώνονται πριν την έναρξη της θεραπείας με βαλσαρτάνη, ελαττώνοντας για παράδειγμα τη δόση του διουρητικού.

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Η ασφαλής χρήση της βαλσαρτάνης σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή στένωση σε μονήρη νεφρό δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η βραχυχρόνια χορήγηση βαλσαρτάνης σε δώδεκα ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση δευτεροπαθώς σε ετερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών δεν προκάλεσε καμία σημαντική μεταβολή στην αιμοδυναμική των νεφρών, στην κρεατινίνη ορού ή στο άζωτο της ουρίας του αίματος (BUN). Εντούτοις, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης μπορεί να αυξήσουν την ουρία αίματος και την κρεατινίνη ορού σε ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, συνεπώς συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας όταν οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με βαλσαρτάνη.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει προς το παρόν εμπειρία σχετικά με την ασφαλή χρήση της βαλσαρτάνης σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με βαλσαρτάνη, καθώς το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης τους δεν είναι ενεργοποιημένο.

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, ή από αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Κύηση

Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑΙΙ) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η θεραπεία με ΑΥΑΙΙ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές

αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑΠ πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν είναι κατάλληλο, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ο συνδυασμός καπτοπρίλης και βαλσαρτάνης δεν έχει δείξει κανένα επιπλέον κλινικό όφελος, αντίθετα ο κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες αυξήθηκε συγκριτικά με την αγωγή με τις αντίστοιχες θεραπείες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Συνεπώς, ο συνδυασμός βαλσαρτάνης με έναν αναστολέα ΜΕΑ δεν συνιστάται.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν ξεκινά θεραπεία σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντοτε να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση της βαλσαρτάνης σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου συνήθως οδηγεί σε μερική πτώση της αρτηριακής πίεσης, αλλά η διακοπή της θεραπείας λόγω συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης συνήθως δεν είναι απαραίτητη με την προϋπόθεση ότι ακολουθούνται οι δοσολογικές οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μπορεί να αυξηθεί όταν το Valsareta χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ΜΕΑ. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός βήτα αποκλειστή και Valsareta δεν έχει δείξει κανένα κλινικό όφελος (βλ. παράγραφο 5.1). Ο συνδυασμός αυτός προφανώς αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβαμάτων και συνεπώς δεν συνιστάται. Ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων των μεταλλοκορτικοειδών και βαλσαρτάνης επίσης δεν συνιστάται. Η χρήση αυτών των συνδυασμών πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν ξεκινά θεραπεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει πάντοτε να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση του Valsareta σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως οδηγεί σε μερική πτώση της αρτηριακής πίεσης, αλλά η διακοπή της θεραπείας λόγω συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης συνήθως δεν είναι απαραίτητη με την προϋπόθεση ότι ακολουθούνται οι δοσολογικές οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ έχει συσχετισθεί με ολιγουρία και/ή εξελισσόμενη αζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο. Καθώς η βαλσαρτάνη είναι ένας αναστολέας των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η χρήση του Valsareta μπορεί να σχετίζεται με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Ιστορικό αγγειοοιδήματος

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 του προσώπου, των χειλέων, του φάρυγγα και/ή της

γλώσσας. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς είχαν εμφανίσει παλαιότερα αγγειοίδημα με άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ. Η βαλσαρτάνη πρέπει να διακόπτεται άμεσα σε ασθενείς που εμφανίζουν αγγειοίδημα, και δεν πρέπει να επαναχορηγείται βαλσαρτάνη.

Διπλός Αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Επομένως ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό 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 αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

Η χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min και σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν έχει μελετηθεί, συνεπώς η βαλσαρτάνη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαλσαρτάνη. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα όταν η βαλσαρτάνη χορηγείται παρουσία άλλων καταστάσεων (πυρετός, αφυδάτωση) που είναι πιθανό να επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία. Η ταυτόχρονη χρήση ΑΥΑ – συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης – ή ΑΜΕΑ με αλίσκινη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Διαταραγμένη ηπατική λειτουργία

Όπως και στους ενήλικες, η βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2). Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη βαλσαρτάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg σε αυτούς τους ασθενείς.

Το Valsareta περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Valsareta περιέχει 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

Διπλός Αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης με ΑΥΑ, ΑΜΕΑ, ή αλίσκινη:

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας)

συγκριτικά με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο ΣΡΑΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Η συγχορήγηση δεν ενδείκνυται

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Λόγω έλλειψης εμπειρίας από την ταυτόχρονη χρήση βαλσαρτάνης και λιθίου, ο συνδυασμός αυτός δεν ενδείκνυται. Εάν ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, συνιστάται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

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

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

Ταυτόχρονη χρήση κατά την οποία απαιτείται προσοχή

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων COX-2, ακετυλοσαλικυλικού οξέος (>3 g/ημέρα) και μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ

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

Μεταφορείς

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η βαλσαρτάνη αποτελεί υπόστρωμα για τους μεταφορείς ηπατικής πρόσληψης OATP1B1/OATP1B3 και για τους μεταφορείς ηπατικής εκροής MRP2. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Η συγχορήγηση αναστολέων των μεταφορέων πρόσληψης (π.χ. ριφαμπίνη, κυκλοσπορίνη) ή μεταφορέων εκροής (π.χ. ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη. Πρέπει να δίνεται κατάλληλη προσοχή όταν ξεκινάει ή τελειώνει ταυτόχρονη θεραπεία με τέτοια φάρμακα.

Άλλα

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων με βαλσαρτάνη, δεν έχουν διαπιστωθεί αλληλεπιδράσεις με κλινική σημασία με τη βαλσαρτάνη ή κάποια από τις παρακάτω ουσίες: σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γλιβενκλαμίδη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά και εφήβους με υπέρταση, όπου είναι συχνές υποκείμενες νεφρικές ανωμαλίες, συνιστάται προσοχή στην ταυτόχρονη χρήση της βαλσαρτάνης και άλλων ουσιών που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης το οποίο μπορεί να αυξήσει το κάλιο ορού. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση των Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (AYAI) δεν συνιστάται

κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ΑΥΑΠ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν έχουν οδηγήσει σε σαφή συμπεράσματα. Εντούτοις, δε μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο μικρής αύξησης του κινδύνου. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο με ΑΥΑΠ, μπορεί να υπάρχουν παρόμοιοι κίνδυνοι για αυτήν την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΠ θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη. Σε περίπτωση που διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑΠ πρέπει να διακόπτεται άμεσα, και εάν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΥΑΠ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστέωσης του κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) βλ. επίσης παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια».

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

Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ΑΥΑΠ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά τη γαλουχία, η χρήση της βαλσαρτάνης δεν συνιστάται και είναι προτιμότερη η χρήση εναλλακτικών θεραπειών με καλύτερα καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη γαλουχία, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητων ή πρόωρων βρεφών.

Γονιμότητα

Η βαλσαρτάνη δεν παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική ικανότητα των αρρένων ή θηλέων επιμύων σε από του στόματος δόσεις έως και 200 mg/kg/ημέρα. Η δόση αυτή είναι 6πλάσια της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο σε mg/m² (οι υπολογισμοί υποθέτουν μία από του στόματος δόση 320 mg/ημέρα και έναν ασθενή σωματικού βάρους 60 kg).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή τον χειρισμό μηχανημάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εμφανισθούν περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων του φαρμάκου ήταν συγκρίσιμη με αυτή του εικονικού φαρμάκου και σύμφωνη με τη φαρμακολογία της βαλσαρτάνης. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων δεν φάνηκε να σχετίζεται με τη δόση ή τη διάρκεια της θεραπείας και επίσης δεν φάνηκε να σχετίζεται με το φύλο, την ηλικία ή τη φυλή.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες, σε αναφορές μετά την κυκλοφορία και εργαστηριακά ευρήματα καταγράφονται παρακάτω

σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν ταξινομηθεί με βάση τη συχνότητα, με τις πιο συχνές πρώτα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: 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 ($<1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Για όλες τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία και από εργαστηριακά ευρήματα, δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων και για το λόγο αυτό αναφέρονται ως «μη γνωστής» συχνότητας.

Υπέρταση

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστές Μείωση της αιμοσφαιρίνης, Μείωση του αιματοκρίτη, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης ορονοσίας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές Αύξηση του καλίου στον ορό, Υπονατριαιμία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές Ίλιγγος

Αγγειακές διαταραχές

Μη γνωστές Αγγειίτιδα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές Βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Όχι συχνές Κοιλιακό άλγος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη γνωστές Αύξηση των τιμών της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης αύξησης της χολερυθρίνης ορού

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές Αγγειοοίδημα, Δερματίτιδα πομφολυγώδης, Εξάνθημα, Κνησμός

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστές Μυαλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές Νεφρική ανεπάρκεια και βλάβη, Αύξηση της κρεατινίνης ορού

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές Κόπωση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπέρταση

Η αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης έχει αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες (κάθε μια ακολουθούμενη από μία περίοδο παράτασης ή μελέτη) και μία μελέτη ανοιχτής επισήμανσης. Οι μελέτες αυτές συμπεριλάμβαναν 711 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 ετών έως μικρότερους από 18 ετών με και χωρίς χρόνια νεφρική νόσο (XNN), από τους οποίους 560 ασθενείς έλαβαν βαλσαρτάνη. Με την εξαίρεση μεμονωμένων γαστρεντερικών διαταραχών (όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος) και της ζάλης, δεν ταυτοποιήθηκε καμία σχετική διαφοροποίηση σε σχέση με τον τύπο, τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων μεταξύ του προφίλ ασφάλειας για τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών έως μικρότερους από 18 ετών και αυτού που είχε προηγούμενα αναφερθεί για τους ενήλικες ασθενείς.

Η νευρονητική και αναπτυξιακή αξιολόγηση των παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 6 έως 16 ετών δεν απεκάλυψαν συνολικά κλινικά σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από θεραπεία με βαλσαρτάνη για έως και ένα έτος.

Σε μία διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 90 παιδιά ηλικίας 1 έως 6 ετών, η οποία ακολουθήθηκε από ενός έτους παράταση ανοικτής επισήμανσης, παρατηρήθηκαν δύο θάνατοι και μεμονωμένα περιστατικά σημαντικής αύξησης στα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών. Τα περιστατικά αυτά εμφανίστηκαν σε ένα πληθυσμό που είχε σημαντική συννοσηρότητα. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιώδη σχέση με τη βαλσαρτάνη. Σε μία δεύτερη μελέτη στην οποία 75 παιδιά ηλικίας 1 έως 6 ετών τυχαιοποιήθηκαν, δεν εμφανίστηκε σημαντική αύξηση στα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών ή θάνατοι με τη θεραπεία με βαλσαρτάνη.

Υπερκαλιαιμία παρατηρήθηκε πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών με υποκείμενη χρόνια νεφρική νόσο.

Διεξήχθη μία συγκεντρωτική ανάλυση σε 560 παιδιατρικούς υπερτασικούς ασθενείς (ηλικίας 6-17 ετών) που έλαβαν είτε μονοθεραπεία βαλσαρτάνης [n=483] ή συνδυασμό αντιυπερτασικής θεραπείας που περιελάμβανε βαλσαρτάνη [n=77]. Από τους 560 ασθενείς, 85 (15,2%) είχαν χρόνια νεφρική νόσο (XNN) (αρχική τιμή ρυθμού σπειραματικής διήθησης (baseline GFR) <90 ml/min/1,73m²). Συνολικά, 45 (8,0%) ασθενείς διέκοψαν μία μελέτη εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνολικά 111 (19,8%) ασθενείς παρουσίασαν μία ανεπιθύμητη αντίδραση, με πιο συχνές τις κεφαλαλγία (5,4%), ζάλη (2,3%), και υπερκαλιαιμία (2,3%). Σε ασθενείς με XNN, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν υπερκαλιαιμία (12,9%), κεφαλαλγία (7,1%), αυξημένη κρεατινίνη αίματος (5,9%), και υπόταση (4,7%). Σε ασθενείς χωρίς XNN, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν κεφαλαλγία (5,1%) και ζάλη (2,7%). Ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα από ότι βαλσαρτάνη μόνο.

Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και/ή καρδιακή ανεπάρκεια διαφέρει από το συνολικό προφίλ ασφάλειας που παρατηρείται σε υπερτασικούς ασθενείς. Αυτό πιθανώς να σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο του ασθενή. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου που συνέβησαν σε ενήλικες ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και/ή καρδιακή ανεπάρκεια καταγράφονται παρακάτω.

Μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και/ή καρδιακή ανεπάρκεια (μελετήθηκε μόνο σε ενήλικες ασθενείς)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστές Θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές Υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης ορονοσίας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές Υπερκαλιαιμία

Μη γνωστές Αύξηση του καλίου στον ορό, Υπονατρίαμια

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές Ζάλη, Ορθοστατική ζάλη

Όχι συχνές Λιποθυμία, Κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές Τίγγος

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπόταση, Ορθοστατική υπόταση
Μη γνωστές	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Όχι συχνές	Ναυτία, Διάρροια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Μη γνωστές	Αύξηση των τιμών της ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα
Μη γνωστές	Δερματίτιδα πομφολυγώδης, Εξάνθημα, Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Μη γνωστές	Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια και βλάβη
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, Αύξηση της κρεατινίνης ορού
Μη γνωστές	Αύξηση του αζώτου ουρίας αίματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές	Εξασθένιση, Κόπωση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υπερδοσολογία με βαλσαρτάνη μπορεί να οδηγήσει σε εκσεσημασμένη υπόταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης, κυκλοφορική κατέρριψη και/ή καταπληξία.

Αντιμετώπιση

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από τον χρόνο λήψης και το είδος και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η σταθεροποίηση της κατάστασης του κυκλοφορικού είναι πρωταρχικής σημασίας.

Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να πραγματοποιηθεί διόρθωση του όγκου αίματος.

Η βαλσαρτάνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, απλοί, κωδικός ATC: C09CA03.

Η βαλσαρτάνη είναι ένας χορηγούμενος από του στόματος δραστικός, ισχυρός, και εξειδικευμένος ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Δρα εκλεκτικά στον υποδοχέα υποτύπου AT₁, ο οποίος 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 υποδοχέα AT₂, ο οποίος φαίνεται ότι αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT₁. Η βαλσαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT₁ και έχει πολύ μεγαλύτερη (περίπου 20.000 φορές) συγγένεια προς τον υποδοχέα AT₁ απ' ό,τι προς τον υποδοχέα AT₂. Δεν είναι γνωστό η βαλσαρτάνη να συνδέεται ή να αποκλείει άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή διαύλους ιόντων που είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρδιαγγειακή ρύθμιση.

Η βαλσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA (που είναι επίσης γνωστός και ως κινινάση II) ο οποίος μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II και αποικοδομεί τη βραδυκινίνη. Καθώς δεν υπάρχει 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, η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σημαντικά ($p < 0,05$) μικρότερη 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, 19,5% των ατόμων της δοκιμής που έλαβαν βαλσαρτάνη και 19,0% των ατόμων που έλαβαν ένα θειαζιδικό διουρητικό παρουσίασε βήχα έναντι ποσοστού 68,5% των ασθενών που έλαβαν αναστολέα MEA ($p < 0,05$).

Υπέρταση

Η χορήγηση βαλσαρτάνης σε ασθενείς με υπέρταση επιφέρει μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεάζεται ο καρδιακός σφυγμός.

Στους περισσότερους ασθενείς, μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης από του στόματος, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης παρουσιάζεται εντός 2 ωρών, και η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται εντός 4-6 ωρών. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρείται για 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι ουσιαστικά εμφανές εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη δράση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων και διατηρείται κατά την μακροχρόνια θεραπεία. Σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη, επιτυγχάνεται σημαντική πρόσθετη μείωση στην αρτηριακή πίεση.

Απότομη διακοπή της βαλσαρτάνης δεν έχει συσχετιστεί με επανεμφάνιση της υπέρτασης (φαινόμενο rebound) ή άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάματα.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η βαλσαρτάνη έδειξε να μειώνει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα. Η μελέτη MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) αξιολόγησε τη μείωση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα με βαλσαρτάνη (80-160 mg/μια φορά ημερησίως) έναντι της αμλοδιπίνης (5-10 mg/μια φορά ημερησίως), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέσος όρος ηλικίας: 58 έτη; 265 άρρενες) με μικρολευκωματινουρία (βαλσαρτάνη: 58 μg/min, αμλοδιπίνη: 55,4 μg/min), φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και με συντηρητική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη αίματος <120 μmol/l). Σε 24 εβδομάδες, η απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα μειώθηκε ($p < 0,001$) κατά 42% (-24,2 μg/min, 95% CI: -40,4 έως -19,1) με τη βαλσαρτάνη και περίπου 3% (-1,7 μg/min, 95% CI: -5,6 έως 14,9) με την αμλοδιπίνη παρόλα τα παρόμοια ποσοστά μείωσης της αρτηριακής πίεσης στις δύο ομάδες. Η μελέτη Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) μελέτησε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης στη μείωση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα σε 391 υπερτασικούς ασθενείς (BP=150/88 mmHg) με διαβήτη τύπου 2, λευκωματινουρία (μέση τιμή=102 μg/min, 20-700 μg/min) και συντηρητική νεφρική λειτουργία (μέση τιμή κρεατινίνης ορού = 80 μmol/l). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια από τις 3 δόσεις βαλσαρτάνης (160, 320 και 640 mg/μια φορά ημερησίως) και έλαβαν θεραπεία για 30 εβδομάδες. Ο στόχος της μελέτης ήταν να προσδιορίσει την βέλτιστη δόση

βαλσαρτάνης για τη μείωση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Στις 30 εβδομάδες, η ποσοστιαία μεταβολή στην απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα μειώθηκε σημαντικά κατά 36% από την έναρξη της θεραπείας με βαλσαρτάνη 160 mg (95%CI: 22 έως 47%), και κατά 44% με βαλσαρτάνη 320 mg (95%CI: 31 έως 54%). Το συμπέρασμα ήταν ότι 160-320 mg βαλσαρτάνης επέφεραν κλινικά σημαντικές μειώσεις στην απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfracTion) ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυεθνική, διπλά-τυφλή μελέτη σε 14.703 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σημεία, συμπτώματα ή ακτινολογικές ενδείξεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και/ή ενδείξεις συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (έκδηλης ως κλάσμα εξωθήσεως $\leq 40\%$ με ραδιονουκλιδική κοιλιογραφία ή $\leq 35\%$ με ηχοκαρδιογράφημα ή αγγειογραφία σκιαγράφησης κοιλίας). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εντός διαστήματος 12 ωρών έως 10 ημερών μετά την εκδήλωση των συμπτωμάτων του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε βαλσαρτάνη, καπτοπρίλη ή στο συνδυασμό των δύο. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν δύο χρόνια. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Η βαλσαρτάνη ήταν τόσο αποτελεσματική όσο η καπτοπρίλη στη μείωση της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν παρόμοια στις ομάδες της βαλσαρτάνης (19,9%), της καπτοπρίλης (19,5%) και της βαλσαρτάνης + καπτοπρίλης (19,3%). Ο συνδυασμός βαλσαρτάνης με καπτοπρίλη δεν προσέθεσε επιπλέον όφελος σε σχέση με την καπτοπρίλη ως μονοθεραπεία. Δεν υπήρξε καμία διαφορά ανάμεσα στη βαλσαρτάνη και την καπτοπρίλη στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας με βάση την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τις θεραπείες κατά την έναρξη ή την υποκείμενη νόσο. Η βαλσαρτάνη ήταν επίσης αποτελεσματική στη παράταση του χρόνου έως την εμφάνιση, καθώς και στη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, επανεμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακής ανακοπής με ανάνηψη, και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (δευτερογενές συνδυασμένο καταληκτικό σημείο).

Το προφίλ ασφάλειας της βαλσαρτάνης ήταν σύμφωνο με τη θεραπευτική πορεία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία κατά το μετεμφραγματικό στάδιο. Όσον αφορά στη λειτουργία των νεφρών, παρατηρήθηκε διπλασιασμός στην κρεατινίνη ορού στο 4,2 % των ασθενών που έλαβαν βαλσαρτάνη, στο 4,8 % των ασθενών που έλαβαν βαλσαρτάνη σε συνδυασμό με καπτοπρίλη, και στο 3,4 % των ασθενών που έλαβαν καπτοπρίλη. Διακοπή της θεραπείας εξαιτίας διαφόρων τύπων νεφρικής δυσλειτουργίας παρατηρήθηκε στο 1,1 % των ασθενών που έλαβαν βαλσαρτάνη, στο 1,3 % των ασθενών που έλαβαν βαλσαρτάνη σε συνδυασμό με καπτοπρίλη, και στο 0,8 % των ασθενών που έλαβαν καπτοπρίλη. Στην αξιολόγηση μετεμφραγματικών ασθενών πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και αξιολόγηση της λειτουργίας των νεφρών.

Δεν υπήρξε διαφορά στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα ή νοσηρότητα όταν χορηγήθηκαν β- αποκλειστές σε συνδυασμό με βαλσαρτάνη+καπτοπρίλη, βαλσαρτάνη ή καπτοπρίλη ως μονοθεραπεία. Ανεξάρτητα από τη θεραπεία, η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν β- αποκλειστές, γεγονός που υποδεικνύει ότι η γνωστή ευεργετική δράση των β- αποκλειστών σε αυτόν τον πληθυσμό διατηρήθηκε σε αυτή την κλινική δοκιμή.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η Val-HeFT ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυεθνική κλινική δοκιμή της βαλσαρτάνης συγκρινόμενης με εικονικό φάρμακο όσον αφορά στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε 5.010 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης NYHA (New York Heart Association) ήταν κατηγορίας II (62%), III (36%) και IV (2%), οι οποίοι λάμβαναν τη συνηθισμένη θεραπεία, είχαν κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας (LVEF) $<40\%$ και εσωτερική διαστολική διάμετρο αριστερής κοιλίας (LVIDD) $>2,9$

cm/m². Η θεραπεία κατά την έναρξη συμπεριελάμβανε αναστολείς ΜΕΑ (93%), διουρητικά (86%), διγοξίνη (67%) και β-αποκλειστές (36%). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν σχεδόν δύο χρόνια. Η μέση ημερήσια δόση βαλσαρτάνης στη Val-HeFT ήταν 254 mg. Η μελέτη είχε δύο κύρια καταληκτικά σημεία: τη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας (χρόνος έως το θάνατο) και συνδυασμένη θνησιμότητα και νοσηρότητα από καρδιακή ανεπάρκεια (χρόνος έως το πρώτο περιστατικό νόσησης) που ορίζεται ως θάνατος, αιφνίδιος θάνατος με ανάνηψη, νοσηλεία εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας, ή ενδοφλέβια χορήγηση ινοτρόπων ή αγγειοδιασταλτικών παραγόντων για τέσσερις ώρες ή περισσότερο χωρίς εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες ήταν παρόμοια (p=NS) στην ομάδα ασθενών που έλαβε βαλσαρτάνη (19,7%) και στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο (19,4%). Το κύριο όφελος ήταν μια μείωση του κινδύνου κατά 27,5% (95% CI: 17% έως 37%) στο χρόνο έως την πρώτη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (13,9% έναντι 18,5%). Αποτελέσματα που φάνηκε να ευνοούν το εικονικό φάρμακο (η συνδυασμένη θνησιμότητα και νοσηρότητα ήταν 21,9% για το εικονικό φάρμακο έναντι 25,4% για τη βαλσαρτάνη) παρατηρήθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς που έλαβαν τον τριπλό συνδυασμό ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης.

Σε μια υποομάδα ασθενών οι οποίοι δεν έλαβαν αναστολέα ΜΕΑ (n=366), τα οφέλη για τη νοσηρότητα ήταν τα μέγιστα. Σε αυτή την υποομάδα η θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας μειώθηκε σημαντικά με τη βαλσαρτάνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο κατά 33% (95% CI: -6% έως 58%) (17,3% η βαλσαρτάνη έναντι 27,1% το εικονικό φάρμακο) και ο κίνδυνος της συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας μειώθηκε σημαντικά κατά 44% (24,9% η βαλσαρτάνη έναντι 42,5% το εικονικό φάρμακο).

Σε ασθενείς που έλαβαν έναν αναστολέα ΜΕΑ χωρίς να λαμβάνουν β-αποκλειστή, η θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν παρόμοια (p=NS) στην ομάδα που έλαβε βαλσαρτάνη (21,8%) και στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (22,5%). Ο κίνδυνος της συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας μειώθηκε σημαντικά κατά 18,3% (95% CI: 8% έως 28%) με τη βαλσαρτάνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (31,0% η βαλσαρτάνη έναντι 36,3% το εικονικό φάρμακο).

Στο συνολικό πληθυσμό που έλαβε μέρος στη μελέτη Val-HeFT, στους ασθενείς που χορηγήθηκε βαλσαρτάνη παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην κατηγοριοποίησή τους σύμφωνα με το NYHA, και στα σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας, κόπωσης, οιδήματος και των ρόγχων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής όπως διαπιστώθηκε από την αλλαγή στη βαθμολογία της κλίμακας Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life από την έναρξη της θεραπείας έως το καταληκτικό σημείο συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Το κλάσμα εξώθησης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη ήταν σημαντικά αυξημένο ενώ το LVIDD ήταν σημαντικά μειωμένο από την έναρξη της θεραπείας έως το καταληκτικό σημείο συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Διπλός Αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, 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 ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

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

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και τους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία καθιερωμένη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II 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 από 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 από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπέρταση

Η αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης έχει αξιολογηθεί σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές μελέτες σε 561 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 έως 18 ετών και σε 165 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 6 ετών.

Οι πιο συχνές υποκειμένες ιατρικές καταστάσεις οι οποίες πιθανώς συμβάλλουν στην υπέρταση στα παιδιά που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες ήταν οι νεφρικές διαταραχές και διαταραχές των ουροφόρων οδών, και η παχυσαρκία.

Κλινική εμπειρία σε παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα

Σε μία κλινική μελέτη η οποία συμπεριλάμβανε 261 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 16 ετών, οι ασθενείς με σωματικό βάρος <35 kg ελάμβαναν δισκία βαλσαρτάνης 10, 40 ή 80 mg ημερησίως (χαμηλές, μέτριες και υψηλές δόσεις), και οι ασθενείς με σωματικό βάρος ≥35 kg ελάμβαναν δισκία βαλσαρτάνης 20, 80, και 160 mg ημερησίως (χαμηλές, μέτριες και υψηλές δόσεις). Στο τέλος των 2 εβδομάδων, η βαλσαρτάνη μείωσε και τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση με τρόπο δοσοεξαρτώμενο. Συνολικά, τα τρία επίπεδα δόσεων βαλσαρτάνης (χαμηλό, μέτριο, υψηλό) μείωσαν σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 8, 10, 12 mmHg από τις τιμές κατά την έναρξη της θεραπείας, αντίστοιχα. Οι ασθενείς επανατυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες που είτε συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια δόση βαλσαρτάνης ή μεταφέρθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν τις μέτριες και υψηλές δόσεις βαλσαρτάνης, η συστολική αρτηριακή πίεση στις χαμηλότερες της τιμές ήταν χαμηλότερη κατά -4 και -7 mmHg σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που ελάμβαναν τη χαμηλή δόση βαλσαρτάνης, η συστολική αρτηριακή πίεση στις χαμηλότερες της τιμές ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Συνολικά, η δοσοεξαρτώμενη αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης ήταν σταθερή σε όλες της δημογραφικές υποομάδες.

Σε μία άλλη κλινική μελέτη που συμπεριλάμβανε 300 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών, οι ασθενείς που ήταν κατάλληλοι τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν δισκία βαλσαρτάνης ή εναλαπρίλης για 12 εβδομάδες. Τα παιδιά με σωματικό βάρος μεταξύ ≥18 kg και <35 kg έλαβαν 80 mg βαλσαρτάνης ή 10 mg εναλαπρίλης. Τα παιδιά με σωματικό βάρος μεταξύ ≥35 kg και <80 kg έλαβαν 160 mg βαλσαρτάνης ή 20 mg εναλαπρίλης. Αυτά με σωματικό βάρος ≥80 kg έλαβαν 320 mg βαλσαρτάνης ή 40 mg εναλαπρίλης. Οι μειώσεις στη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν συγκρίσιμες στους ασθενείς που ελάμβαναν βαλσαρτάνη (15 mmHg) και εναλαπρίλη (14 mmHg) (μη κατωτερότητα τιμή- $p < 0,0001$). Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για τη διαστολική αρτηριακή πίεση με μειώσεις των 9,1 mmHg και 8,5 mmHg με βαλσαρτάνη και εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

Σε μία τρίτη κλινική μελέτη, ανοιχτής επισημάνσης, η οποία συμπεριλάμβανε 150 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών, οι κατάλληλοι ασθενείς (συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 95 ο εκατοστημόριο για την ηλικία, το φύλο και το ύψος) έλαβαν βαλσαρτάνη για 18 μήνες ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η ανεκτικότητα. Από τους 150 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, 41 ασθενείς έλαβαν επίσης ταυτόχρονη αντιυπερτασική αγωγή. Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις βάσει της κατηγορίας του σωματικού τους βάρους για την δόση έναρξης και τη δόση συντήρησης. Οι ασθενείς με σωματικό βάρος >18 έως < 35 kg, ≥ 35 έως < 80 kg και ≥ 80 έως < 160 kg έλαβαν 40 mg, 80 mg και 160 mg και οι δόσεις τιτλοποιήθηκαν σε 80 mg, 160 mg και 320 mg αντιστοίχως μετά από μία εβδομάδα. Οι μισοί από τους εισαχθέντες στην μελέτη ασθενείς (50,0%, n=75) είχαν χρόνια νεφρική νόσο (XNN) με το 29,3% (44) των ασθενών να έχουν XNN Σταδίου 2 (Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) 60 – 89 ml/min/1,73m²) ή Σταδίου 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m²). Οι μέσες μειώσεις στην συστολική αρτηριακή πίεση ήταν 14,9 mmHg σε όλους τους ασθενείς (αρχική τιμή 133,5 mmHg), 18,4 mmHg στους ασθενείς με XNN (αρχική τιμή 131,9 mmHg) και 11,5 mmHg στους ασθενείς χωρίς XNN (αρχική τιμή 135,1 mmHg). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν συνολική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση <95 ο εκατοστημόριο) ήταν ελαφρώς υψηλότερο στην ομάδα με XNN (79,5%) σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς XNN (72,2%).

Κλινική εμπειρία σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών

Δύο κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς ηλικίας 1 έως 6 ετών με 90 και 75 ασθενείς, αντίστοιχα. Κανένα παιδί ηλικίας κάτω του 1 έτους δεν συμμετείχε σε αυτές τις μελέτες. Στην πρώτη μελέτη, η αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης επιβεβαιώθηκε συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ωστόσο δεν μπόρεσε να επιδειχθεί μία ανταπόκριση ανάλογα με τη δόση. Στη δεύτερη μελέτη, οι υψηλότερες δόσεις βαλσαρτάνης σχετίστηκαν με μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, ωστόσο η τάση ανταπόκρισης ανάλογα με τη δόση δεν ήταν στατιστικά σημαντική και η διαφορά της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο δεν ήταν σημαντική. Εξαιτίας αυτών των αντιφάσεων, η βαλσαρτάνη δεν συνιστάται για αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με βαλσαρτάνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανεπάρκεια μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση μονοθεραπείας βαλσαρτάνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες και σε 1-2 ώρες με τη μορφή διαλύματος. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 23% και 39% με τα δισκία και με τη μορφή διαλύματος, αντίστοιχα. Η τροφή μειώνει την έκθεση (όπως μετράται από την AUC) στη βαλσαρτάνη κατά 40% περίπου και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) κατά 50% περίπου, αν και 8 ώρες περίπου μετά τη δόση οι συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες για την ομάδα των ασθενών που έλαβαν τροφή και για την ομάδα αυτών που δεν έλαβαν. Ωστόσο, αυτή η μείωση της AUC δεν συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση του θεραπευτικού αποτελέσματος, και επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται με ή 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 δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες ορού (94-97%), κυρίως στη λευκωματίνη του ορού.

Βιομετασχηματισμός

Η βαλσαρτάνη δεν βιομετασχηματίζεται σε μεγάλο βαθμό καθώς μόνο το 20% περίπου της δόσης ανιχνεύεται 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 αδρανής.

Αποβολή

Η βαλσαρτάνη εμφανίζει πολυεκτητική κινητική απομάκρυνσης ($t_{1/2\alpha} < 1$ h και $t_{1/2\beta}$ περίπου 9 h). Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται μέσω χολικής απέκκρισης από τα κόπρανα (περίπου το 83% της δόσης) και νεφρικά από τα 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 ημιζωής της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Ο μέσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση και ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της βαλσαρτάνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι παρόμοιος με αυτόν που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Οι τιμές AUC και C_{max} για τη βαλσαρτάνη είναι σχεδόν αναλογικές με την αύξηση της δόσης εντός του εύρους της κλινικής δόσης (από 40 έως 160 mg δύο φορές τη μέρα). Ο μέσος συντελεστής συσσώρευσης είναι περίπου 1,7. Η φαινόμενη κάθαρση της βαλσαρτάνης μετά την από του στόματος χορήγησή της είναι 4,5 l/h. Η ηλικία δεν επηρεάζει την φαινόμενη κάθαρση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε μερικούς ηλικιωμένους ασθενείς παρατηρήθηκε μία ελαφρώς υψηλότερη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη από ότι σε νέους ασθενείς. Ωστόσο, αυτό δεν έδειξε να έχει καμία κλινική σημασία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Όπως ήταν αναμενόμενο για μια ουσία για την οποία η νεφρική κάθαρση αποτελεί μόνο το 30% της ολικής απομάκρυνσης από το πλάσμα, δεν παρατηρήθηκε κάποιος συσχετισμός μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστηματικής έκθεσης στη βαλσαρτάνη. Για το λόγο αυτό δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 10 ml/min). Δεν υπάρχει επί του παρόντος εμπειρία για την ασφαλή χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, για το λόγο αυτό η βαλσαρτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προφύλαξη στους ασθενείς αυτούς (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Η βαλσαρτάνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Περίπου το 70% της δόσης που απορροφάται απομακρύνεται στη χολή, κυρίως στην αναλλοίωτη μορφή της. Η βαλσαρτάνη δεν υπόκειται σε σημαντική βιομετατροπή. Διπλασιασμός στην έκθεση (AUC) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κανένας συσχετισμός μεταξύ της συγκέντρωσης της βαλσαρτάνης στο πλάσμα έναντι του βαθμού της ηπατικής δυσλειτουργίας. Η χρήση της βαλσαρτάνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία μελέτη με 26 παιδιατρικούς υπερτασικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 16 ετών) στους οποίους χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση εναιωρήματος βαλσαρτάνης (διάμεση τιμή: 0,9 έως 2

mg/kg, με μέγιστη δόση τα 80 mg), η κάθαρση (λίτρα/ώρα/kg) της βαλσαρτάνης ήταν συγκρίσιμη σε όλο το ηλικιακό εύρος από 1 έως 16 έτη και παρόμοια με αυτή των ενηλίκων που έλαβαν την ίδια μορφή.

Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

Η χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min και σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν έχει μελετηθεί, συνεπώς η βαλσαρτάνη δεν συνιστάται σε αυτούς του ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Σε επίμυες η χορήγηση δόσεων τοξικών για τη μητέρα (600 mg/kg/ημέρα) κατά τη διάρκεια των τελευταίων ημερών της κυοφορίας αλλά και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας οδήγησε σε χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης, μειωμένη απόκτηση βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη (αποκόλληση πτερυγίου ωτός και άνοιγμα ακουστικού πόρου) στους απόγονους (βλ. παράγραφο 4.6). Οι δόσεις αυτές στους επίμυες (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο σε mg/m² (οι υπολογισμοί υποθέτουν χορήγηση από του στόματος δόσης 320 mg/μέρα και έναν ασθενή 60 kg).

Σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, υψηλές δόσεις βαλσαρτάνης (200 έως 600 mg/kg βάρος σώματος) προκάλεσαν στους επίμυες μείωση στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων (ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης) και υπήρχαν αποδείξεις για μεταβολές στη αιμοδυναμική των νεφρών (ελαφρώς αυξημένη ουρία πλάσματος, νεφρική σωληναριακή υπερπλασία και βασεοφιλία στους άρρηνες). Αυτές οι δόσεις στους επίμυες (200 έως 600 mg/kg/μέρα) είναι περίπου 6 και 18 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο υπολογισμένη σε mg/m² (οι υπολογισμοί υποθέτουν χορήγηση από του στόματος δόσης 320 mg/μέρα και έναν ασθενή 60 kg).

Όταν χορηγήθηκαν παρόμοιες δόσεις σε μάρμοζο, οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιες αλλά πιο σοβαρές, ειδικότερα στους νεφρούς όπου οι μεταβολές εξελίχθηκαν σε νεφροπάθεια η οποία συμπεριλάμβανε αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης.

Υπερτροφία των νεφρικών παρασπειραματικών κυττάρων παρατηρήθηκε και στα δύο είδη. Όλες οι μεταβολές θεωρήθηκε ότι προκλήθηκαν από τη φαρμακολογική δράση της βαλσαρτάνης η οποία προκαλεί παρατεταμένη υπόταση, ειδικότερα στα μάρμοζο. Για τις θεραπευτικές δόσεις της βαλσαρτάνης στους ανθρώπους, η υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων των νεφρών δεν φαίνεται να έχει κάποια σημασία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ημερήσια από του στόματος δόση βαλσαρτάνης σε νεογέννητους/νεαρούς επίμυες (από τη 7^η έως την 70^η ημέρα μετά τη γέννηση) σε χαμηλές δόσεις 1 mg/kg/ημέρα (περίπου 10-35% της μέγιστης συνιστώμενης παιδιατρικής δόσης των 4 mg/kg/ημέρα βάσει συστηματικής έκθεσης) προκάλεσε επιμένουσα, μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη. Οι επιδράσεις αυτές που αναφέρθηκαν ανωτέρω αντιπροσωπεύουν μία αναμενόμενη εκσεσημασμένη φαρμακολογική επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και της αγγειοτενσίνης II. Τέτοιες επιδράσεις παρατηρούνται και όταν οι επίμυες λαμβάνουν θεραπεία κατά τη διάρκεια των πρώτων 13 ημερών της ζωής τους.

Η περίοδος αυτή συμπίπτει με τις 36 εβδομάδες κύησης στον άνθρωπο, η οποία μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να παραταθεί έως και 44 εβδομάδες μετά τη σύλληψη στον άνθρωπο. Οι νεαροί επίμυες στη μελέτη με τη βαλσαρτάνη ελάμβαναν δόση έως και την ημέρα 70, και δεν μπορούν να αποκλειστούν επιδράσεις στην νεφρική ωρίμανση (μεταγεννητική περίοδος 4-6 εβδομάδες). Η λειτουργική νεφρική ωρίμανση είναι μια συνεχής διαδικασία κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής στον άνθρωπο. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η κλινική

συσχέτιση σε παιδιά ηλικίας < 1 έτους, ενώ τα προκλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν ανησυχία ως προς την ασφάλεια σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης του 1 έτους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Ποβιδόνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (PVC/PE/PVDC//Αλουμινίου): 7, 14, 28, 56, 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

34006/18-5-2015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Μαΐου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ