

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### AVALSAN®

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avalsan® επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 80 mg  
Avalsan® επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 160 mg

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg βαλσαρτάνης  
Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης

Έκδοχα:

Avalsan® 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

σορβιτόλη	9,25 mg
λακτόζη	1,08 mg
νάτριο	0,32 mg (0,01 mmol)

Avalsan® 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

σορβιτόλη	18,50 mg
λακτόζη	2,16 mg
νάτριο	0,63 mg (0,03 mmol)

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

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

Avalsan® 80 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο: κυλινδρικά, επικαλυμμένα, χαραγμένα στη μια πλευρά, ροζ δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Avalsan® 160 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο: κυλινδρικά, επικαλυμμένα, χαραγμένα στη μια πλευρά, ωχρά δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσα μέρη.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

###### Υπέρταση

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

###### Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

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

### Καρδιακή ανεπάρκεια

θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), ή ως πρόσθετη θεραπεία στους αναστολείς ΜΕΑ όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι β-αποκλειστές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### Δοσολογία

#### Υπέρταση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Avalsan®, είναι 80 mg μία φορά την ημέρα. Η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων.

Σε ορισμένους ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 160 mg και με μέγιστο τα 320 mg.

Το Avalsan® μπορεί επίσης να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Η προσθήκη ενός διουρητικού, όπως η υδροχλωροθειαζίδη, θα μειώσει την αρτηριακή πίεση ακόμη περισσότερο σ' αυτούς τους ασθενείς.

#### Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς η θεραπεία μπορεί ήδη να ξεκινήσει 12 ώρες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μετά από μία αρχική δόση 20 mg δύο φορές την ημέρα, η βαλσαρτάνη θα πρέπει να τιτλοποιείται στα 40 mg, 80 mg, και 160 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των επόμενων λίγων εβδομάδων. Η δόση έναρξης παρέχεται με το διαιρούμενο δισκίο των 40 mg.

Η μέγιστη δόση στόχος, είναι 160 mg δύο φορές την ημέρα. Γενικά, συνιστάται οι ασθενείς να φτάνουν στο επίπεδο των 80 mg δύο φορές την ημέρα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και η μέγιστη δόση στόχος των 160 mg δύο φορές την ημέρα να επιτυγχάνεται εντός τριών μηνών, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς. Αν εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση ή νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης.

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

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

### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Avalsan®, είναι 40 mg δύο φορές την ημέρα. Η προς τα άνω τιτλοποίηση σε 80 mg και 160 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να γίνεται σε διαστήματα τουλάχιστον δύο εβδομάδων μέχρι τη μέγιστη ανεκτή από τον ασθενή δόση. Θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης των συγχορηγούμενων διουρητικών. Η μέγιστη ημερήσια δόση που έχει χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές είναι τα 320 mg σε διηρημένες δόσεις.

Η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται μαζί με άλλες θεραπείες για την καρδιακή ανεπάρκεια.

Παρόλα αυτά, δεν συνιστάται ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

### Τρόπος χορήγησης

Το Avalsan® μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα γεύματος και πρέπει να χορηγηθεί με υγρό.

## Επιπλέον πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >10ml/λεπτό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια χωρίς χολόσταση, η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg. Το Avalsan® αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

### Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Avalsan® δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

## **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Βαριά ηπατική ανεπάρκεια, χολική κίρρωση και χολόσταση.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.6).

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

### Υπερκαλιαιμία

Η ταυτόχρονη χρήση, με συμπληρώματα καλίου, καλιοπροστατευτικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλους παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου, (ηπαρίνη κλπ.), δεν συνιστάται. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου όπως απαιτείται.

### Ασθενείς με υπονατριαιμία ή/και υπο-ογκαιμία

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία ή/και υπο-ογκαιμία, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να παρουσιασθεί συμπτωματική υπόταση σε σπάνιες περιπτώσεις μετά από την έναρξη της θεραπείας με το Avalsan®. Η υπονατριαιμία ή/και η υπο-ογκαιμία πρέπει να αναταχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Avalsan®, για παράδειγμα μειώνοντας τη δόση του διουρητικού.

### Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση σε μονήρη νεφρό, δεν έχει διαπιστωθεί η ασφάλεια από τη χρήση του Avalsan®.

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση του Avalsan® σε δώδεκα ασθενείς με νεφροαγγειακή υπέρταση οφειλόμενη σε ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στη νεφρική αιμοδυναμική, την κρεατινίνη του ορού, ή την ουρία αίματος (BUN).

Ωστόσο, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης μπορεί να αυξήσουν την ουρία του αίματος και την κρεατινίνη του ορού σε ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, επομένως συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας όταν χορηγείται βαλσαρτάνη στους ασθενείς.

### Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει επί του παρόντος εμπειρία για την ασφαλή χρήση του Avalsan® σε ασθενείς που υποβλήθηκαν προσφάτως σε μεταμόσχευση νεφρού.

#### Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με το Avalsan®, επειδή το σύστημα ρενίνης – αγγιοτενσίνης σε αυτούς δεν είναι ενεργοποιημένο.

#### Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως με όλα τα αγγειοδιασταλτικά, ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HOCM)

#### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας, για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >10ml/λεπτό. Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμπειρία για την ασφαλή χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <10ml/λεπτό και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, επομένως η βαλσαρτάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια χωρίς χολόσταση, το Avalsan® πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II (AIIIRA) δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIIRA θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ο συνδυασμός καπτοπρίλης και βαλσαρτάνης δεν έδειξε κάποιο επιπλέον κλινικό όφελος, αντίθετα ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών αυξήθηκε σε σύγκριση με τη θεραπεία με κάθε ένα από τα φάρμακα ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Επομένως, ο συνδυασμός βαλσαρτάνης με κάποιο αναστολέα MEA δεν συνιστάται.

Η έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ παράγραφο 4.2).

Η χρήση του Avalsan® σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου οδηγεί συνήθως σε κάποιο βαθμό μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας εξαιτίας συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα MEA, ενός β-αποκλειστή και του Avalsan® δεν έχει δείξει κλινικό όφελος (βλ. παράγραφο 5.1). Ο συνδυασμός αυτός εμφανώς αυξάνει τον κίνδυνο για ανεπιθύμητα συμβάματα και συνεπώς δεν συνιστάται.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει πάντα να

περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση του Avalsan® σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί συνήθως σε κάποιου βαθμού μείωση της αρτηριακής πίεσης αλλά συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας εξαιτίας συνεχιζόμενης, συμπτωματικής υπότασης με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης*

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή/και θάνατο. Καθώς η βαλσαρτάνη είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η χρήση του Avalsan® μπορεί να συσχετιστεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

#### **Ειδοποίηση για τα έκδοχα**

Αυτό το φάρμακο, περιέχει σορβιτόλη. Ασθενείς με κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο, περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη λακτόζη, με ανεπάρκεια της λακτάσης Lapp (ανεπάρκεια που παρατηρείται σε συγκεκριμένους πληθυσμούς της Λαπωνίας) ή με δυσαπορρόφηση γλυκόζης - λακτόζης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερα από 23 mg νατρίου ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «απαλλαγμένο από νάτριο».

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

##### Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

###### *Λίθιο*

Αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου του ορού και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων MEA. Λόγω της έλλειψης εμπειρίας με την ταυτόχρονη χρήση βαλσαρτάνης και λιθίου, ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός αποδειχτεί απαραίτητος συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

*Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος, που περιέχουν κάλιο και άλλες ουσίες, που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου.* Εάν κάποιο φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου θεωρείται απαραίτητο να ληφθεί σε συνδυασμό με τη βαλσαρτάνη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στο πλάσμα.

##### Προσοχή απαιτείται με ταυτόχρονη χρήση

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβάνοντας εκλεκτικούς αναστολείς του COX- 2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ >3 g/ημερησίως, και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ.*

Όταν οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, μπορεί να εμφανιστεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης τους.

Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και των ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αύξησης του καλίου του ορού. Επομένως συνιστάται να γίνεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας καθώς και επαρκής ενυδάτωση των ασθενών.

*Αλλα*

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων με βαλσαρτάνη, δεν βρέθηκαν αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με βαλσαρτάνη ή με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ουσίες: σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γκλιβενκλαμίδη.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II (AIIIRA) δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIIRA αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης έπειτα από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν ήταν αποδεικτικές, ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια μικρή αύξηση του κινδύνου. Αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους AIIIRA, παρόμοιοι κίνδυνοι ενδέχεται να υπάρχουν για αυτή την τάξη φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIIRA θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία. Έκθεση από τη θεραπεία με AIIIRA κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία).

Βλέπε επίσης παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια».

Σε περίπτωση που η έκθεση σε AIIIRA έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να πραγματοποιηθεί υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν πάρει AIIIRA θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

##### Γαλουχία

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά το θηλασμό, το Avalsan® δεν συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με πιο καθιερωμένα προφίλ ασφάλειας κατά το θηλασμό είναι προτιμότερες, ειδικά κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν γίνει μελέτες, για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης. Κατά την οδήγηση οχήματος ή το χειρισμό μηχανημάτων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή κόπωση.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με υπέρταση, τα συνολικά ποσοστά εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕΦ), ήταν συγκρίσιμα με αυτά του εικονικού φαρμάκου και ήταν συνεπή με τη φαρμακολογία της βαλσαρτάνης. Τα ποσοστά εμφάνισης των ΑΕΦ δεν έδειξαν να συσχετίζονται με τη δοσολογία ή την διάρκεια της θεραπείας και επίσης δεν έδειξαν να συσχετίζονται με το φύλο, την

ηλικία ή τη φυλή.

Οι ΑΕΦ που αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και από εργαστηριακά ευρήματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με κατηγορία οργάνου συστήματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτη την πιο συχνή, 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 μεμονωμένων αναφορών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Για όλες τις ΑΕΦ που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και από εργαστηριακά ευρήματα, δεν είναι δυνατό να ισχύσει κάποια συχνότητα ΑΕΦ και επομένως αναφέρονται με συχνότητα «μη γνωστή».

### Υπέρταση

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Μη γνωστές	Μείωση στην αιμοσφαιρίνη, Μείωση στον αιματοκρίτη, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Μη γνωστές	Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της ορονοσίας
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Μη γνωστές	Αύξηση της χολερυθρίνης ορού
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Όχι συχνές	Ίλιγγος
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Μη γνωστές	Αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Όχι συχνές	Βήχας
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Μη γνωστές	Αύξηση των τιμών της ηπατικής λειτουργίας- συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της χολερυθρίνης ορού
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Μη γνωστές	Αγγειοοίδημα, Εξάνθημα, Κνησμός
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Μη γνωστές	Μυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία, Αύξηση της κρεατινίνης ορού
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Όχι συχνές	Κόπωση

Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρείται σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και καρδιακή ανεπάρκεια διαφέρει από το συνολικό προφίλ ασφαλείας που παρατηρείται σε υπερτασικούς ασθενείς. Αυτό ενδέχεται να σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο των ασθενών. Οι ΑΕΦ που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή/και καρδιακή ανεπάρκεια καταγράφονται παρακάτω:

## Μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και καρδιακή ανεπάρκεια

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Μη γνωστές	Θρομβοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Μη γνωστές	Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της ορονοσίας
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Όχι συχνές	Υπερκαλιαιμία
Μη γνωστές	Αύξηση της χολερυθρίνης ορού
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Ζάλη, Ζάλη θέσης
Όχι συχνές	Συγκοπή, Κεφαλαλγία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Όχι συχνές	Ίλιγγος
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές	Υπόταση, Ορθοστατική υπόταση
Μη γνωστές	Αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Όχι συχνές	Βήχας
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Όχι συχνές	Ναυτία, Διάρροια
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Μη γνωστές	Αύξηση των τιμών της ηπατικής λειτουργίας
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα
Μη γνωστές	Εξάνθημα, Κνησμός
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Μη γνωστές	Μυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, Αύξηση της κρεατινίνης ορού
Μη γνωστές	Αύξηση στο άζωτο ουρίας αίματος
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Όχι συχνές	Εξασθένηση, Κόπωση

### 4.9 Υπερδοσολογία

#### Συμπτώματα

Υπερδοσολογία με Avalsan® μπορεί να καταλήξει σε αξιοσημείωτη υπόταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης κυκλοφορική κατέρρευση ή/και καταπληξία.

#### Θεραπεία

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από το χρόνο της λήψης και τον τύπο και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η σταθεροποίηση της κυκλοφορικής κατάστασης είναι πρωταρχικής σπουδαιότητας.

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

Η βαλσαρτάνη είναι απίθανο να αφαιρεθεί με αιμοκάθαρση.



## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, κωδικός ATC: C09CA03

Η βαλσαρτάνη είναι ένας από του στόματος ενεργός, ισχυρός, και ειδικός ανταγωνιστής υποδοχών της αγγειοτασίνης II (Ang II). Δρα εκλεκτικά στον υποτύπο AT1 του υποδοχέα, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτασίνης II. Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα, λόγω του αποκλεισμού του υποδοχέα AT1 με τη βαλσαρτάνη μπορεί να διεγείρουν τον μη αποκλεισμένο υποδοχέα AT2 ο οποίος εμφανίζεται να αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT1. Η βαλσαρτάνη δεν εμφανίζει καμιά μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT1 και έχει πολύ μεγαλύτερη χημική συγγένεια (περίπου 20.000 φορές) για τον υποδοχέα AT1 από ό,τι για τον υποδοχέα AT2. Η βαλσαρτάνη δε δεσμεύεται με ή αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή αυλούς ιόντων, που είναι γνωστοί για τη σπουδαιότητά τους στην καρδιαγγειακή ρύθμιση.

Η βαλσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA (γνωστό επίσης σαν κινινάση II) που μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II και αποδομεί τη βραδυκίνη. Καθώς δεν υπάρχει επίδραση στο MEA και ενίσχυση της βραδυκίνης ή της ουσίας P οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II είναι απίθανο να σχετίζονται με το βήχα. Σε κλινικές δοκιμές, όπου η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα του MEA η συχνότητα εμφάνισης του ξηρού βήχα ήταν σημαντικά μικρότερη ( $p < 0,05$ ) σε ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαλσαρτάνη από ό,τι σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έναν αναστολέα του MEA (2,6% έναντι 7,9% αντίστοιχα). Σε μία κλινική δοκιμή ασθενών με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του MEA, το 19,5% των ατόμων της δοκιμής που έλαβαν βαλσαρτάνη και το 19,0% εκείνων που πήραν ένα θειαζιδικό διουρητικό, είχαν βήχα σε σύγκριση με το 68,5% εκείνων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έναν αναστολέα του MEA ( $p < 0,05$ ).

#### Υπέρταση

Η χορήγηση του Avalsan® σε ασθενείς με υπέρταση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεασθεί η συχνότητα του σφυγμού.

Στους περισσότερους ασθενείς, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης εμφανίζεται μέσα σε 2 ώρες και η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μέσα σε 4-6 ώρες. Η αντιυπερτασική δράση διαρκεί για περισσότερες από 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενης δοσολογίας, η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων, και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη, επιτυγχάνεται σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Η απότομη διακοπή του Avalsan® δεν έχει συσχετισθεί με υπερτασική αναπήδηση (rebound hypertension) ή με άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουργία, η βαλσαρτάνη έχει φανεί ότι μειώνει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα. Η μελέτη MARVAL (μείωση μικρολευκωματινουργίας με βαλσαρτάνη) αξιολόγησε τη μείωση της απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα (UAE) με βαλσαρτάνη (8-160 mg μία φορά την ημέρα) έναντι, αμλοδιπίνης (5-10 mg μία φορά την ημέρα), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία: 58 χρόνια, 265 άντρες) με μικρολευκωματινουργία (βαλσαρτάνη: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; αμλοδιπίνης: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), με φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και με διατηρούμενη νεφρική λειτουργία

(κρεατινίνη αίματος <120 μmol/l). Στις 23 εβδομάδες η UAE μειώθηκε ( $p < 0,001$ ) κατά 42% (-24,2 μg/min; 95% Δ.Ε.: -40,4 έως -19,1) με βαλσαρτάνη και περίπου κατά 3% (-1,7 μg/min; 95% Δ.Ε.: -5,6 έως 14,9) με αμλοδιπίνη παρά τους παρόμοιους ρυθμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης και στις δύο ομάδες.

Η μελέτη Avalsan® Reduction of Proteinuria (DROP) εξέτασε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης στη μείωση της UAE σε 391 υπερτασικούς ασθενείς (αρτηριακή πίεση 150/88 mmHg) με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματινουρία (μέση=102 μg/min; 20-700 μg/min) και διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (μέση κρεατινίνη ορού = 80 μmol/l). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από 3 δόσεις βαλσαρτάνης (160, 320 και 640 mg μία φορά την ημέρα) και έλαβαν θεραπεία για 30 εβδομάδες. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καθορίσει τη βέλτιστη δόση της βαλσαρτάνης για τη μείωση της UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σε 30 εβδομάδες, το ποσοστό αλλαγής στην UAE μειώθηκε σημαντικά κατά 36% από τη γραμμή αναφοράς με βαλσαρτάνη 160 mg (95% Δ.Ε.: 22 έως 47%), και κατά 44% με βαλσαρτάνη 320 mg (95% Δ.Ε.: 31 έως 54%). Προέκυψε ότι 160 – 320 mg βαλσαρτάνης προκάλεσαν κλινικά σχετικές μειώσεις στην UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

#### Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η μελέτη VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυεθνική, διπλή-τυφλή μελέτη σε 14.703 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σημεία, συμπτώματα ή ακτινολογικές ενδείξεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή/και ενδείξεις συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (που εκδηλώνεται ως κλάσμα εξώθησης  $\leq 40\%$  στην κοιλιογραφία με ραδιονουκλεοτίδιο ή  $\leq 35\%$  στο ηχοκαρδιογράφημα ή στην κοιλιακή αγγειογραφία αντίθεσης). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διάστημα 12 ωρών έως 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων του εμφράγματος στη βαλσαρτάνη, στην καπτοπρίλη ή στο συνδυασμό τους. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν δύο χρόνια. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια.

Η βαλσαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με την καπτοπρίλη στη μείωση της θνησιμότητας από όλα τα αίτια 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 της βαλσαρτάνης και της καπτοπρίλης δεν πρόσθεσε κανένα επιπλέον όφελος σε σχέση με την καπτοπρίλη μόνο. Δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ βαλσαρτάνης και καπτοπρίλης αναφορικά με τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τις θεραπείες αναφοράς ή την υποκείμενη νόσο. Η βαλσαρτάνη ήταν επίσης αποτελεσματική στην επιμήκυνση του χρόνου μέχρι την εμφάνιση θνησιμότητας καρδιαγγειακής αιτιολογίας και στη μείωση της θνησιμότητας καρδιαγγειακής αιτιολογίας, της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, του νέου εμφράγματος μυοκαρδίου, της καρδιακής παύσης που ανατάχθηκε και του μη-θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (δευτερεύον σύνθετο τελικό σημείο).

Το προφίλ ασφαλείας της βαλσαρτάνης ήταν συνεπές με την κλινική πορεία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σχετικά με τη νεφρική λειτουργία, διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε σε 4,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη, 4,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη + καπτοπρίλη και 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπτοπρίλη. Διακοπή της θεραπείας λόγω διαφόρων τύπων νεφρικής δυσλειτουργίας παρατηρήθηκε το 1,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη, στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη + καπτοπρίλη, και στο 0,8 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπτοπρίλη. Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.

Δεν υπήρξε διαφορά στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια, την θνησιμότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας και τη νοσηρότητα όταν χορηγήθηκαν β-αποκλειστές

μαζί με το συνδυασμό βαλσαρτάνης + καπτοπρίλης, βαλσαρτάνη μόνο ή καπτοπρίλη μόνο. Ανεξάρτητα από την ομάδα φαρμάκου της μελέτης η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με β-αποκλειστή, γεγονός που υποδεικνύει ότι το προταθέν όφελος από τους β-αποκλειστές στον πληθυσμό αυτό διατηρήθηκε και στη δοκιμή αυτή.

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η Val-HeFT ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη πολυεθνική κλινική δοκιμή σύγκρισης της βαλσαρτάνης με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε 5.010 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τάξης II (62%), III (36%) και IV (2%) κατά NYHA που λαμβάνουν την συνήθη θεραπεία με LVEF <40% και εσωτερική διαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας (LVIDD) >2,9 cm/m<sup>2</sup>. Η θεραπεία αναφοράς περιελάμβανε αναστολείς MEA (93%), διουρητικά (86%), διγοξίνη (67%) και β-αναστολείς (36%). Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν σχεδόν δύο χρόνια. Η μέση ημερήσια δόση Avalsan<sup>®</sup> στη μελέτη Val-HeFT ήταν 254 mg. Η μελέτη είχε δύο πρωτεύοντα τελικά σημεία: θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία (χρόνος έως το θάνατο) και σύνθετη θνησιμότητα και νοσηρότητα από καρδιακή ανεπάρκεια (χρόνος έως το πρώτο θανατηφόρο συμβάν) που ορίζεται ως θάνατος, ως αιφνίδιος θάνατος με ανάνηψη, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή χορήγηση ενδοφλέβιων ινοτρόπων ή αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων για τέσσερις ώρες ή περισσότερο χωρίς εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Η θνησιμότητα ανεξαρτήτως αιτίας ήταν παρόμοια (p=NS) στις ομάδες της βαλσαρτάνης (19,7%) και του εικονικού φαρμάκου (19,4%). Το κύριο όφελος ήταν η κατά 27,5% (95% Δ.Ε.: 17 έως 37%) μείωση του κινδύνου που αφορά στο χρόνο μέχρι την πρώτη νοσηλεία για την καρδιακή ανεπάρκεια (13,9% έναντι 18,5%). Τα αποτελέσματα που φαίνονται ευνοϊκά για το εικονικό φάρμακο (η σύνθετη θνησιμότητα και νοσηρότητα ήταν 21,9% στο εικονικό φάρμακο έναντι 25,4% στην ομάδα βαλσαρτάνης) παρατηρήθηκαν στους ασθενείς εκείνους που ελάμβαναν τον τριπλό συνδυασμό, αναστολέα MEA, β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης.

Σε μία υποομάδα ασθενών που δεν ελάμβαναν αναστολέα MEA (n=366), τα οφέλη νοσηρότητας ήταν τα μέγιστα. Σε αυτή την υποομάδα η θνησιμότητα από όλα τα αίτια μειώθηκε σημαντικά με τη βαλσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά 33% (95% Δ.Ε.: -6% έως 58%) (17,3% βαλσαρτάνη έναντι 27,1% εικονικό φάρμακο) και ο κίνδυνος σύνθετης θνησιμότητας και νοσηρότητας μειώθηκε σημαντικά κατά 44% (24,9% βαλσαρτάνη έναντι 42,5% εικονικό φάρμακο).

Στους ασθενείς που ελάμβαναν αναστολέα MEA χωρίς κάποιο β-αποκλειστή, η νοσηρότητα από όλα τα αίτια μειώθηκε σημαντικά (p=NS) στην ομάδα βαλσαρτάνης (21,8%) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (22,5%). Ο κίνδυνος σύνθετης θνησιμότητας και νοσηρότητας μειώθηκε σημαντικά κατά 18,3% (95% Δ.Ε.: 8% έως 28%) με τη βαλσαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (31,0% έναντι 36,3%).

Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης Val-HeFT, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην κατηγορία κατά NYHA και στα σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας, του αισθήματος κόπωσης, του οιδήματος και των ρόγχων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που ελάμβαναν βαλσαρτάνη είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής όπως καταδείχθηκε στη βαθμολογία της κλίμακας 'Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life' από τη γραμμή αναφοράς έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το κλάσμα εξώθησης στους ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη ήταν σημαντικά αυξημένο και η LVIDD σημαντικά μειωμένη από τη γραμμή αναφοράς έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση:

Μετά από του στόματος χορήγηση βαλσαρτάνης μόνο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της

βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για το Avalsan® είναι 23%. Οι τροφές μειώνουν την έκθεση (όπως μετριέται από την AUC) στη βαλσαρτάνη κατά περίπου 40% και τις μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) κατά περίπου 50%, παρόλο που 8 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση των δόσεων οι συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες για την ομάδα που πήρε τροφή και αυτήν που νήστεψε. Αυτή η μείωση στην περιοχή συγκεντρώσεων κάτω από την καμπύλη (AUC), ωστόσο, δε συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση στη θεραπευτική δράση, επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

#### Κατανομή:

Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης της βαλσαρτάνης έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 17 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η βαλσαρτάνη δεν κατανέμεται εκτενώς στους ιστούς. Η βαλσαρτάνη δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του ορού (94 - 97%), κυρίως με τη λευκωματίνη του ορού.

#### Βιομετασχηματισμός:

Η βαλσαρτάνη δεν βιομετασχηματίζεται σε υψηλό βαθμό καθώς περίπου μόνο το 20% της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Ένας υδροξυμεταβολίτης έχει αναγνωρισθεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις (λιγότερο από το 10% των συγκεντρώσεων της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της βαλσαρτάνης). Αυτός ο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά αδρανής.

#### Απέκκριση

Η βαλσαρτάνη εμφανίζει πολυεκτητική φθίνουσα κινητική (t<sub>1/2α</sub> <1 ώρα και t<sub>1/2β</sub> περίπου 9 ώρες). Η βαλσαρτάνη απεκκρίνεται μέσω χολικής απέκκρισης κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 83% της δόσης) και μέσω νεφρικής απέκκρισης στα ούρα (περίπου το 13% της δόσης), κυρίως σαν αμετάβλητο φάρμακο. Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 2 l/h και η νεφρική της κάθαρση είναι 0,62 l/h (περίπου το 30% της συνολικής κάθαρσης). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

#### Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια:

Ο μέσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση και ο χρόνος ημίσειας ζωής-απέκκρισης της βαλσαρτάνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρούνται σε υγιείς εθελοντές. Οι τιμές AUC και C<sub>max</sub> της βαλσαρτάνης είναι σχεδόν ανάλογες με την αύξηση της δόσης στο εύρος δοσολογίας στην κλινική πράξη (40 έως 160 mg δύο φορές την ημέρα). Ο μέσος συντελεστής συσσώρευσης είναι περίπου 1,7. Η κάθαρση της βαλσαρτάνης που παρατηρείται μετά από χορήγηση από το στόμα είναι περίπου 4,5 l/h. Η ηλικία δεν επηρεάζει την φαινομενική κάθαρση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

#### Ειδικό πληθυσμό

##### Ηλικιωμένοι

Κάπως υψηλότερη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη παρατηρήθηκε σε ορισμένα ηλικιωμένα άτομα από ότι σε νέα άτομα. Ωστόσο, δεν έχει καταδειχθεί ότι αυτό έχει οποιαδήποτε κλινική σημασία.

##### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Όπως αναμένεται για μία ένωση, όπου η νεφρική κάθαρση είναι υπεύθυνη μόνο για το 30% της συνολικής κάθαρσης στο πλάσμα, δεν παρατηρήθηκε καμιά συσχέτιση μεταξύ νεφρικής λειτουργίας και συστηματικής έκθεσης στη βαλσαρτάνη. Δεν απαιτείται, κατά συνέπεια, προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >10 ml/λεπτό). Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμπειρία για την ασφαλή χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <10ml/λεπτό και

σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, επομένως η βαλσαρτάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς: (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Η βαλσαρτάνη έχει υψηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Περίπου το 70% της απορροφούμενης δόσης απεκκρίνεται στη χολή, κυρίως σαν αναλλοίωτη ένωση. Η βαλσαρτάνη δεν υφίσταται αξιοσημείωτο βιομετασχηματισμό. Διπλασιασμός της έκθεσης (AUC) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της βαλσαρτάνης στο πλάσμα έναντι του βαθμού ηπατικής δυσλειτουργίας. Το Avalsan® δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 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 αρουραίους, μητρικές τοξικές δόσεις (600 mg/kg/ημέρα) κατά τις τελευταίες ημέρες της κύησης και κατά τη γαλουχία οδήγησαν σε μικρότερη επιβίωση, χαμηλότερη αύξηση βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη (αποκόλληση του πτερυγίου του ωτός και του έξω ακουστικού πόρου) των απογόνων (βλ. παράγραφο 4.6). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε βάση mg/m<sup>2</sup> (Οι υπολογισμοί θεωρούν ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 κιλών).

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Διοξειδίο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο  
Σορβιτόλη  
Ανθρακικό μαγνήσιο  
Προζελατινοποιημένο άμυλο

Ποβιδόνη  
Στεαροφουμαρικό Νάτριο  
Λαουροθειικό Νάτριο  
Κροσποβιδόνη

Επικάλυψη με υμένιο  
Λακτόζη μονοϋδρική.  
Υπρομελόζη  
Διοξειδίο του τιτανίου (E 171)  
Macrogol 4000

*Avalsan® 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επιπλέον: Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου*

*Avalsan® 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επιπλέον: Κίτρινο/καφέ οξείδιο του σιδήρου (E 172)*

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν υπάρχουν

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 έτη

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

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να το προστατεύσετε από την υγρασία

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

PVC/PE/PVDC (τριπλέτα)/κυψελίδες αλουμινίου.

14, 28, 56, 98, 280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

IASIS PHARMA

Λεωφ. Φυλής 137, 134 51 Καματερό Αττικής

Τηλ : +30 210 6109080

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Avalsan® 80 mg : 55271 / 27.7.2011

Avalsan® 160 mg : 55272 / 27.7.2011

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

2.2.2010/20.02.2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

27-7-2011