

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avalsan Plus 160 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχα

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Avalsan Plus 160 mg/25 mg: Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,30 mg μονοϋδρικής λακτόζης, 18,5 mg σορβιτόλης και 0,62 mg (0,02 mmol) νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Avalsan Plus 160 mg/25 mg: κυλινδρικά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα δισκία καφέ χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης του Avalsan Plus ενδείκνυται για ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία βαλσαρτάνης ή υδροχλωροθειαζίδης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Avalsan Plus X mg/ Y mg είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ημερησίως. Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά. Σε κάθε περίπτωση, η αύξηση της δοσολογίας μεμονωμένων συστατικών στην επόμενη δόση θα πρέπει να ακολουθείται για τη μείωση του κινδύνου υπέρτασης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Όπου ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί η απευθείας μετάβαση από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό για ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με μονοθεραπεία βαλσαρτάνης ή υδροχλωροθειαζίδης, με την προϋπόθεση ότι ακολουθείται η συνιστώμενη αλληλουχία τιτλοποίησης δόσης για τα μεμονωμένα συστατικά.

Η κλινική ανταπόκριση στο Avalsan Plus θα πρέπει να αξιολογείται μετά την έναρξη της θεραπείας και εάν η αρτηριακή πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω αύξησης οποιουδήποτε από τα δύο συστατικά σε μέγιστη δόση της τάξης των 320 mg/25 mg Avalsan Plus.

Η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων.

Στους περισσότερους ασθενείς, η μέγιστη δράση παρατηρείται εντός 4 εβδομάδων. Ωστόσο, σε ορισμένους ενδέχεται να χρειαστούν 4-8 εβδομάδες θεραπείας. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της δόσης.

Τρόπος χορήγησης

Το Avalsan Plus μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή και πρέπει να χορηγείται με νερό.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/λεπτό). Εξαιτίας του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης, το Avalsan Plus αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η χρήση του Avalsan Plus δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη βαλσαρτάνη, την υδροχλωροθειαζίδη, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση τη σουλφοναμίδη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (παράγραφος 4.4 και 4.6).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/λεπτό), ανουρία.
- Αποφρακτική υπογλυκαιμία, υπονατρίαζία, υπερκαλιαιμία και συμπτωματική υπερουρικήαιμία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μεταβολές ηλεκτρολυτών ορού

Βαλσαρτάνη

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλους παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (ηπαρίνη κ.λπ.).

Η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου θα πρέπει να πραγματοποιείται ως ενδείκνυται.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υποκαλιαιμία έχει αναφερθεί με θεραπεία θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης. Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, έχει σχετισθεί με υπονατρίαζία και υποχλωραιμική αλκάλωση. Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, αυξάνουν την έκκριση μαγνησίου στα ούρα, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαίμία. Η έκκριση ασβεστίου μειώνεται από τα θειαζιδικά διουρητικά. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερκαλιαιμία.

Όσον αφορά τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να εκτελείται περιοδική αξιολόγηση των ηλεκτρολυτών ορού σε ενδεδειγμένα χρονικά διαστήματα.

Ασθενείς με μειωμένο νάτριο ή/και όγκο

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία ανισορροπίας υγρών ή ηλεκτρολυτών.

Σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένα επίπεδα νατρίου ή/και μειωμένο όγκο, όπως αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να προκύψει σε σπάνιες περιπτώσεις συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με Avalsan Plus. Η μείωση επιπέδων νατρίου ή/και όγκου θα πρέπει να διορθώνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Avalsan Plus.

Ασθενείς με σοβαρή καρδιοπάθεια ή άλλες παθήσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων η νεφρική λειτουργία ενδέχεται να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιοπάθεια), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει σχετισθεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαιμία και, σε σπάνιες περιπτώσεις, οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση του Avalsan Plus σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια καρδιοπάθεια δεν έχει εξακριβωθεί.

Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο το Avalsan Plus να σχετίζεται και με τη διατάραξη της νεφρικής λειτουργίας, εξαιτίας της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Το Avalsan Plus δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Το Avalsan Plus δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ασθενείς με μονόπλευρη ή αμφίπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας σε μονήρη νεφρό, καθώς ενδέχεται να αυξηθεί η ουρία αίματος και η κρεατινίνη ορού στους εν λόγω ασθενείς.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Avalsan Plus, καθώς το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης τους δεν είναι ενεργοποιημένο.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια

Όπως με όλα τα υπόλοιπα αγγειοδιασταλτικά, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, ή υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια (HOCM).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/λεπτό (βλ. παράγραφο 4.2). Όταν το Avalsan Plus χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο αίμα.

Μεταμόσχευση νεφρού

Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την ασφαλή χρήση του Avalsan Plus σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί προσφάτως σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, το Avalsan Plus θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Υπάρχουν αναφορές ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, επιδεινώνουν ή ενεργοποιούν το συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Άλλες μεταβολικές διαταραχές

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

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την έκκριση ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου στον ορό, απουσία γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Η σημαντική υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Κύηση

Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΥΑΠ) δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΠ θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη, η οποία να έχει εγκατεστημένο προφίλ ασφαλείας για τη χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση.

Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑΠ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και, εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Γενικά

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενη υπερευαισθησία σε άλλους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργίες και άσθμα.

Δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp, δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, όπως ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 6.1).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, δηλ. ουσιαστικά είναι 'χωρίς νάτριο'.

Η χρήση του Avalsan Plus μπορεί να παράξει θετικά αποτελέσματα σε ελέγχου ντόπινγκ.

Η χρήση του Avalsan Plus ως μέθοδο ντόπινγκ μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την υγεία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται και με τη βαλσαρτάνη και με την υδροχλωροθειαζίδη

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό καθώς και περιστατικά τοξικότητας κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων του ΜΕΑ και θειαζιδών, όπως η υδροχλωροθειαζίδη. Εξαιτίας της έλλειψης εμπειρίας όσον αφορά την ταυτόχρονη χρήση βαλσαρτάνης και λιθίου, ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Εάν ένας τέτοιος συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Το Avalsan Plus μπορεί να αυξήσει τη δράση άλλων παραγόντων με αντιυπερτασικές ιδιότητες (π.χ. ACEI, βήτα αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου).

Αγγειοδραστικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)

Πιθανώς μειωμένη ανταπόκριση στις αγγειοδραστικές αμίνες, αλλά δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

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

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να εξασθενήσουν την αντιυπερτασική δράση και των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και της υδροχλωροθειαζίδης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση Avalsan Plus με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αύξηση του καλίου ορού.

Επομένως, συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς και η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη βαλσαρτάνη

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

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

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

Καμία αλληλεπίδραση

Σε μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με βαλσαρτάνη, δεν έχουν διαπιστωθεί αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με τη βαλσαρτάνη και οποιαδήποτε από τις παρακάτω ουσίες: σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γλιβενκλαμίδη. Η διγοξίνη και η ινδομεθακίνη μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το συστατικό υδροχλωροθειαζίδη του Avalsan Plus (βλ. τις αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη).

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση

Φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, υπακτικά, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενοζολόνη, πενικιλίνη G, σαλικυλικό οξύ και παράγωγα).

Εάν πρόκειται να χορηγηθούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα με το συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης-βαλσαρτάνης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενισχύσουν την επίδραση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που δύνανται να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes)

³⁵₁₇ Αντιαρρυθμικά Τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη)

³⁵₁₇ Αντιαρρυθμικά Τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη)

³⁵₁₇ Ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοροπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδία, σουλτοπριδία, αμισουλπριδία, τιαπριδία, πιμοζιδία, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη)

³⁵₁₇ Λοιπά (π.χ. βεπριδία, σισαπριδία, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη i.v., αλοφαντρίνη, κετανσερίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη i.v.)

Εξαιτίας του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζιδία θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν σχετίζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που δύνανται να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου.

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας

Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαμία μπορεί να παρουσιαστεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια που ευνοεί την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών.

Άλατα ασβεστίου και βιταμίνη D

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδίας, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού.

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. ινσουλίνη και λαμβανόμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες)

Η θεραπεία με θειαζιδία μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να αποδειχθεί απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης, η οποία επάγεται από τη λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με την υδροχλωροθειαζιδία.

Βήτα αναστολείς και διαζοξίδη

Η παράλληλη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδίας, με β-αναστολείς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδίας, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική επίδραση της διαζοξιδίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινουραζόνη και αλλοπουρινόλη) Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς η υδροχλωροθειαζιδία μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινουραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδίας, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη)

Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες, προφανώς λόγω της μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου.

Αμανταδίνη

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδίας, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης

Παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων διαταράσσεται η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζιδίας.

Κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη)

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν τη νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη)

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των παραγώγων του κουραρίου.

Κυκλοσπορίνη

Η παράλληλη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Οινόπνευμα, αναισθητικά και κατασταλτικά

Ενδέχεται να εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση.

Μεθυλντόπα

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας που παρουσιάστηκαν με την ταυτόχρονη χρήση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπας.

Καρβαμαζεπίνη

Ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη παράλληλα με καρβαμαζεπίνη μπορεί να αναπτύξουν υπονατριαιμία.

Συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπονατριαιμίας και να παρακολουθούνται ανάλογα.

Σκιαγραφικοί παράγοντες ιωδίου

Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις ιωδιούχων σκευασμάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεδομένων των επιδράσεων των μεμονωμένων συστατικών αυτού του συνδυαστικού προϊόντος στην κύηση, η χρήση του Avalsan Plus δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Το Avalsan Plus δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και 3^{ου} τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 and 4.4).

Βαλσαρτάνη

Η χρήση των Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΥΑΙΙ) δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Τα ΑΥΑΙΙ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από χρήση αναστολέων ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν έχουν καταλήξει σε σαφές συμπέρασμα. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρόλο που δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τη χρήση Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΥΑΙΙ), μπορεί να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΙΙ θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη, η οποία να έχει εγκατεστημένο προφίλ ασφαλείας για τη χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑΙΙ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και, εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

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

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

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

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σχετικά με τη χρήση της υδροχλωροθειαζίδης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα δεν είναι επαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Σύμφωνα με τον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης ενδέχεται να επιδράσει δυσμενώς στην εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία και να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιπτώσεις όπως ίκτερος, διαταραχή της ισορροπίας ηλεκτρολυτών και θρομβοκυτταροπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για το κυητικό οίδημα, την κυητική υπέρταση ή την προεκλαμψία, εξαιτίας του κινδύνου μειωμένου όγκου πλάσματος και πλακουντιακής υποαιμάτωσης, χωρίς θετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε εγκύους, με εξαίρεση σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί καμία άλλη θεραπεία.

Γαλουχία

Βαλσαρτάνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά το θηλασμό. Συνεπώς, η χρήση της βαλσαρτάνης δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες με εγκατεστημένο προφίλ ασφαλείας, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε υψηλές δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση, μπορούν να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του Avalsan Plus δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Εάν το Avalsan Plus χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οι δόσεις θα πρέπει να διατηρούνται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερα επίπεδα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Avalsan Plus στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Παρακάτω παρατίθενται, κατά κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και τα κλινικά ευρήματα που παρατηρούνται συχνότερα με τη βαλσαρτάνη συν υδροχλωροθειαζίδη έναντι εικονικού φαρμάκου και σε μεμονωμένες αναφορές κατόπιν της κυκλοφορίας στην αγορά. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη ενδέχεται να εκδηλωθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με κάθε συστατικό όταν αυτό χορηγείται ως μονοθεραπεία, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες.

Οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες, χρησιμοποιώντας την εξής σύμβαση: 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 ($< 1/10.000$),

άγνωστο (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων με τη βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές Αφυδάτωση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες Ζάλη

Όχι συχνές Παιρησθησία

Άγνωστο Συγκοπή

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές Θάμβος οράσεως

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές Εμβοές

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές Υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές Βήχας

Άγνωστο Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ σπάνιες Διάρροια

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές Μυαλγία

Πολύ σπάνιες Αρθραλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Άγνωστο Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές Κόπωση

Παρακλινικές εξετάσεις

Άγνωστο Αύξηση ουρικού οξέος πλάσματος, Αύξηση χολερυθρίνης και κρεατινίνης πλάσματος, Υποκαλιαιμία, Υπονατριαιμία, Αύξηση αζώτου ουρίας αίματος, Ουδετεροπενία

Πρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα συστατικά, ενδέχεται να είναι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Avalsan Plus, ακόμα και εάν δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Πίνακας 2. Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων με τη βαλσαρτάνη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Άγνωστο Μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση αιματοκρίτη, θρομβοκυτταροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Άγνωστο Άλλες υπερευαίσθησιες αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ορονοσίας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Άγνωστο Αύξηση επιπέδων καλίου στον ορό

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές Τίγγος

Αγγειακές διαταραχές

Άγνωστο Αγγειίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Όχι συχνές Κοιλιακό άλγος

Ηπατοχολικές διαταραχές

Άγνωστο Αύξηση των τιμών ηπατικής λειτουργίας

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Άγνωστο Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνησμός

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Άγνωστο Νεφρική ανεπάρκεια

Πίνακας 3. Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων με την υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη συνταγογραφείται εκτενώς εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που χορηγούνται με το Avalsan Plus. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες Θρομβοκυτταροπενία, ορισμένες φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες Ακοκκιοκυττάρωση, λευκοπενία, αιμολυτική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σπάνιες Κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες Κεφαλαλγία

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες Καρδιακές αρρυθμίες

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές Ορθοστατική υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Πολύ σπάνιες Αναπνευστική δυσχέρεια, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές Απώλεια όρεξης, ήπια ναυτία και έμετος

Σπάνιες Δυσκοιλιότητα, γαστρεντερική δυσφορία

Πολύ σπάνιες Παγκρεατίτιδα

Ηπατοχολικές διαταραχές

Σπάνιες Ενδοηπατική χολόσταση ή ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές Κνίδωση και άλλες μορφές εξαρτήματος

Σπάνιες Φωτοευαισθησία

Πολύ σπάνιες Νεκρωτική αγγείτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, δερματικές αντιδράσεις προσομοιάζουσες με δερματικό ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές Ανικανότητα

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υπερδοσολογία με βαλσαρτάνη μπορεί να προκαλέσει σημαντική υπόταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης, κυκλοφορική κατέρρευση ή/και σοκ. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστούν τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα εξαιτίας της υπερδοσολογίας με το συστατικό υδροχλωροθειαζίδη: ναυτία, υπνηλία, υποογκαιμία και διαταραχές ηλεκτρολυτών που σχετίζονται με καρδιακές αρρυθμίες και μυϊκούς σπασμούς.

Θεραπεία

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από το χρόνο της κατάποσης και τον τύπο και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, ενώ η σταθεροποίηση της κατάστασης του κυκλοφορικού είναι πρωταρχικής σημασίας.

Εάν παρουσιαστεί υπέρταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να λάβει άμεσα συμπληρώματα άλατος και όγκου.

Η βαλσαρτάνη δεν μπορεί να εξαλειφθεί μέσω αιμοδιάλυσης εξαιτίας της ισχυρής συμπεριφοράς σύνδεσής της στο πλάσμα. Ωστόσο, η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης δύναται να επιτευχθεί μέσω διάλυσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της Αγγειοτασίνης II και διουρητικά, βαλσαρτάνη και διουρητικά, κωδικός ATC: C09D A03.

Βαλσαρτάνη/Υδροχλωροθειαζίδη

Σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) σε σύγκριση με την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Επιπλέον, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκαν (ΑΠ <90 mmHg ή μείωση ΣΑΠ \geq 20 mmHg ή μείωση ΔΑΠ \geq 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/12,5 mg (50%) σε σύγκριση με την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (25%).

Σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με 160 mg βαλσαρτάνη, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ τόσο με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) όσο και με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Η διαφορά στη μείωση της ΑΠ ανάμεσα στις δόσεις 160/25 mg και 160/12,5 mg ήταν επίσης στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκαν (διαστολική ΑΠ <90 mmHg ή μείωση \geq 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/25 mg (68%) και 160/12,5 mg (62%) σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη 160 mg (49%).

Σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παραγοντικού σχεδιασμού, στην οποία συγκρίθηκαν διάφοροι συνδυασμοί δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) και 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,9/4,1 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (12,7/9,3 mmHg) και βαλσαρτάνη 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Επιπλέον, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκαν (διαστολική ΑΠ <90 mmHg ή μείωση \geq 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/25 mg (81%) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/12,5 mg (76%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (29%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (41%), υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (54%) και βαλσαρτάνη 160 mg (59%).

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με βαλσαρτάνη + υδροχλωροθειαζίδη εμφανίστηκαν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα καλίου στον ορό. Η μείωση στα επίπεδα καλίου εμφανίστηκε συχνότερα στους ασθενείς που ελάμβαναν 25 mg υδροχλωροθειαζίδης σε σύγκριση με όσους ελάμβαναν 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, η επίδραση μείωσης των επιπέδων καλίου της υδροχλωροθειαζίδης μετριασθηκε από την καλιοσυντηρητική επίδραση της βαλσαρτάνης.

Οι επωφελείς επιδράσεις της βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με την υδροχλωροθειαζίδη στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, είναι άγνωστες στην παρούσα φάση.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη είναι ένας χορηγούμενος από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (Ang II). Δρα εκλεκτικά στον υπότυπο υποδοχέα AT1, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτασίνης II. Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα μετά από αποκλεισμό του υποδοχέα AT1 με βαλσαρτάνη μπορεί να διεγείρουν το μη

αποκλεισμένο υπότυπο του υποδοχέα AT2, ο οποίος φαίνεται ότι αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT1. Η βάλσαρτάνη δεν επιδεικνύει μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT1 και έχει πολύ μεγαλύτερη (περίπου 20.000 φορές) συγγένεια για τον υποδοχέα AT1 απ' ό,τι για τον υποδοχέα AT2. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η βάλσαρτάνη συνδέεται ή παρεμποδίζει άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή κανάλια ιόντων που είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος.

Η βάλσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA, γνωστό και ως κινινάση II, που μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II και αποικοδομεί τη βραδυκινίνη. Καθώς δεν παρατηρείται καμία επίδραση στο MEA και καμία ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας P, οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II είναι απίθανο να σχετίζονται με το βήχα. Σε κλινικές μελέτες όπου η βάλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα MEA, η επίπτωση ξηρού βήχα ήταν σε σημαντικό βαθμό ($p < 0,05$) χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με βάλσαρτάνη απ' ό,τι στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αναστολέα MEA (2,6% έναντι 7,9%, αντίστοιχα). Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα MEA, βήχας εμφανίστηκε στο 19,5% των συμμετεχόντων που έλαβαν βάλσαρτάνη και στο 19% των ασθενών που έλαβαν θειαζιδικό διουρητικό, έναντι ποσοστού 68,5% των ασθενών που έλαβαν αναστολέα MEA ($p < 0,05$).

Η χορήγηση βάλσαρτάνης σε ασθενείς με υπέρταση οδηγεί σε πτώση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεάζει τον καρδιακό ρυθμό. Στην πλειονότητα των ασθενών, μετά τη χορήγηση μίας δόσης από του στόματος, η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται εντός 2 ωρών, και η μέγιστη πτώση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται εντός 4-6 ωρών. Η αντιυπερτασική δράση παραμένει για διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μετά τη χορήγηση. Με επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης με οποιαδήποτε δόση επιτυγχάνεται εντός 2-4 εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Σε συνδυασμό με την υδροχλωροθειαζιδική επιτυγχάνεται σημαντική επιπρόσθετη μείωση στην αρτηριακή πίεση.

Η απότομη διακοπή της λήψης βάλσαρτάνης δεν έχει συσχετιστεί με υποτροπή της υπέρτασης (rebound) ή άλλες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η βάλσαρτάνη έχει δείξει ότι μειώνει την έκκριση λευκωματίνης στα ούρα. Στη μελέτη MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) αξιολογήθηκε η μείωση της έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα (UAE) με τη βάλσαρτάνη (80-160 mg/od) έναντι της αμλοδιπίνης (5-10 mg/od), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία: 58 έτη, 265 άνδρες) με μικρολευκωματινουρία (βάλσαρτάνη: 58 μg/λεπτό, αμλοδιπίνη: 55,4 μg/λεπτό), φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη αίματος < 120 μmol/l). Στις 24 εβδομάδες, η UAE μειώθηκε ($p < 0,001$) κατά 42% (-24,2 μg/λεπτό, 95% CI: -40,4 σε -19,1) με τη βάλσαρτάνη και περίπου 3% (-1,7 μg/λεπτό, 95% CI: -5,6 έως 14,9) με την αμλοδιπίνη, παρά τα παρόμοια ποσοστά μείωσης της αρτηριακής πίεσης στις δύο ομάδες. Στην μελέτη Avalsan Plus Reduction of Proteinuria (DROP) εξετάστηκε περαιτέρω η αποτελεσματικότητα της βάλσαρτάνης στη μείωση της UAE σε 391 υπερτασικούς ασθενείς (BP=150/88 mmHg) με διαβήτη τύπου 2, λευκωματινουρία (μέση τιμή=102 μg/λεπτό, 20-700 μg/λεπτό) και διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (μέση τιμή κρεατινίνης ορού = 80 μmol/l). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις 3 δόσεις βάλσαρτάνης (160, 320 και 640 mg/od) και έλαβαν θεραπεία για 30 εβδομάδες. Σκοπός της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της βέλτιστης δόσης βάλσαρτάνης για τη μείωση της UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Στις 30 εβδομάδες, η ποσοστιαία αλλαγή στο UAE ήταν σημαντικά μειωμένη κατά 36% από την τιμή αναφοράς με τη βάλσαρτάνη 160 mg (95%CI: 22 έως 47%) και κατά 44% με τη βάλσαρτάνη 320 mg (95%CI: 31 έως 54%). Εξήχθη το συμπέρασμα ότι 160-320 mg βάλσαρτάνης επάγουν κλινικά σχετικές μειώσεις της UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Υδροχλωροθειαζιδική

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στο άπω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς NaCl στο άπω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδικών είναι μέσω της αναστολής του συμμεταφορέα Na⁺Cl⁻ ίσως με τον ανταγωνισμό για το σημείο Cl⁻, επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ίσο βαθμό κατά προσέγγιση και έμμεσα, μέσω της διουρητικής δράσης, που

μειώνει τον όγκο του πλάσματος, με συνακόλουθες αυξήσεις της δράσης της ρενίνης στο πλάσμα, της έκκρισης αλδοστερόνης και της έκκρισης καλίου μέσω των ούρων και μείωση του καλίου του ορού. Ο άξονας ρενίνης-αλδοστερόνης μεσολαβείται από την αγγειοτασίνη II και, επομένως, με συγχορήγηση βαλσαρτάνης, η μείωση στα επίπεδα καλίου του ορού είναι λιγότερο έντονη από αυτήν που παρατηρείται με μονοθεραπεία υδροχλωροθειαζίδης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Βαλσαρτάνη/Υδροχλωροθειαζίδη

Η συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται κατά περίπου 30% όταν συγχορηγείται με βαλσαρτάνη. Οι κινητικές ιδιότητες της βαλσαρτάνης δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη συγχορήγηση με υδροχλωροθειαζίδη. Αυτή η παρατηρηθείσα αλληλεπίδραση δεν έχει κανέναν αντίκτυπο στη συνδυαστική χρήση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, καθώς ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει καθαρή αντιυπερτασική δράση μεγαλύτερη από αυτή που επιτυγχάνεται όταν οποιαδήποτε εκ των δύο ουσιών χορηγείται ως μονοθεραπεία ή με το εικονικό φάρμακο.

Βαλσαρτάνη

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση μονοθεραπείας βαλσαρτάνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 23%. Η τροφή μειώνει την έκθεση (όπως μετράται μέσω της AUC) στη βαλσαρτάνη κατά 40% περίπου και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) κατά 50% περίπου, αν και 8 ώρες περίπου μετά τη δόση οι συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες για την ομάδα των ασθενών που έλαβαν τροφή και για την ομάδα αυτών που δεν έλαβαν. Ωστόσο, αυτή η μείωση της AUC δεν συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση της θεραπευτικής δράσης και, επομένως, η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

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

Βιομετατροπή

Η βαλσαρτάνη δεν μετατρέπεται σε μεγάλο βαθμό, καθώς μόνο το 20% περίπου της δόσης ανιχνεύεται ως μεταβολίτες. Ένας μεταβολίτης υδροξέος έχει εντοπιστεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις (λιγότερο από το 10% της AUC της βαλσαρτάνης). Αυτός ο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά μη δραστικός.

Αποβολή

Η βαλσαρτάνη εμφανίζει κινητική πολυεξθετικής εξασθένησης ($t_{1/2\alpha} < 1$ ώρα και $t_{1/2\beta}$ περίπου 9 ώρες). Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από τα κόπρανα (περίπου το 83% της δόσης) και τα ούρα (περίπου το 13% της δόσης), κυρίως ως αναλλοίωτο φάρμακο.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 2 l/ώρα και η νεφρική της κάθαρση είναι 0,62 l/ώρα (περίπου το 30% της ολικής κάθαρσης). Η ημιζωή της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπειτα από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία (t_{max} περίπου ώρες), με παρόμοια χαρακτηριστικά απορρόφησης τόσο για τα σκευάσματα αιώρησης όσο και για τα δισκία. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 60-80% μετά από χορήγηση από το στόμα. Έχει αναφερθεί ότι η παράλληλη χορήγηση με τροφή και αυξάνει και μειώνει τη συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Το μέγεθος αυτών των επιδράσεων είναι μικρό και παρουσιάζει ελάχιστη κλινική σημασία. Η αύξηση της μέσης AUC είναι

γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος. Δεν σημειώνεται μεταβολή της κινητικής της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως.

Κατανομή

Η κινητική της κατανομής και της αποβολής έχουν γενικά περιγραφεί μέσω μιας συνάρτησης διεκθετικής εξασθένισης. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg.

Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδα συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες ορού (40-70%), και κυρίως λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδα συσσωρεύεται επίσης στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου 1,8 φορές από εκείνα στο πλάσμα.

Αποβολή

Για την υδροχλωροθειαζίδα, ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο.

Ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι 6-15 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Ηλικιωμένοι

Έχει παρατηρηθεί ελαφρώς αυξημένη συστηματική έκθεση στην βαλσαρτάνη σε ορισμένους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νέους, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι αυτό παρουσιάζει οποιαδήποτε κλινική σημασία.

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στη συνιστώμενη δόση του **Avalsan Plus** δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-70 ml/λεπτό.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για το **Avalsan Plus** σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/λεπτό) και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διάλυση. Η βαλσαρτάνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες πλάσματος και δεν αφαιρείται μέσω διάλυσης, ενώ η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης επιτυγχάνεται μέσω διάλυσης.

Η νεφρική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης συνίσταται από παθητική διήθηση και ενεργή απέκκριση στο νεφρικό σωληνάριο. Όπως αναμένεται για μια ένωση που αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών, η νεφρική λειτουργία έχει αξιοσημείωτη επίδραση στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς μη ήπια (n=6) έως μέτρια (n=5) ηπατική δυσλειτουργία, η έκθεση στη βαλσαρτάνη αυξήθηκε περίπου 2 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Η ηπατική νόσος δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ενδεχόμενη τοξικότητα του συνδυασμού βαλσαρτάνης - υδροχλωροθειαζίδης μετά από χορήγηση από το στόμα διερευνήθηκε σε αρουραίους και πιθήκους marmoset σε μελέτες που διήρκησαν μέχρι έξι μήνες. Δεν προέκυψαν ευρήματα που θα απέκλειαν τη χρήση θεραπευτικών δόσεων στον άνθρωπο.

Το πιθανότερο είναι οι μεταβολές που παρήγαγε ο συνδυασμός στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας να έχουν προκληθεί από το συστατικό της βαλσαρτάνης. Το τοξικολογικά στοχευόμενο όργανο ήταν ο νεφρός και η αντίδραση είναι πιο αισθητή στους πιθήκους marmoset παρά στους αρουραίους. Ο συνδυασμός οδήγησε σε νεφρική βλάβη (νεφροπάθεια με σωληναριακή βασηοφιλία, αυξήσεις της ουρίας στο πλάσμα, της κρεατινίνης στο πλάσμα και του καλίου του ορού, αυξήσεις του όγκου των ούρων και των ηλεκτρολυτών στα ούρα από 30 mg/kg/ημερησίως βαλσαρτάνη + 9 mg/kg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης σε αρουραίους και 10 + 3 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους marmoset), πιθανόν μέσω

επιρροής της αιμοδυναμικής των νεφρών. Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,9 και 3,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζιδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,3 και 1,2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζιδης με βάση mg/m². (Στους υπολογισμούς προϋποτίθεται λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημέρα βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημέρα υδροχλωροθειαζιδης και ασθενής 60 kg).

Υψηλές δόσεις συνδυασμού βαλσαρτάνης – υδροχλωροθειαζιδης προκάλεσαν μειώσεις των δεικτών ερυθροκυττάρων (αριθμός ερυθροκυττάρων, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, από 100 + 31 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 30 + 9 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους marmoset). Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 3,0 και 12 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζιδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,9 και 3,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζιδης με βάση mg/m². (Στους υπολογισμούς προϋποτίθεται λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημέρα βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημέρα υδροχλωροθειαζιδης και ασθενής 60 kg).

Στους πιθήκους marmoset παρατηρήθηκε βλάβη στο γαστρικό βλεννογόνο (από 30 + 9 mg/kg/ημέρα). Ο συνδυασμός οδήγησε ακόμη σε υπερπλασία των προσαγωγών αρτηριδίων στο νεφρό (στα 600 + 188 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και από 30 + 9 mg/kg/ημέρα στους πιθήκους marmoset). Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,9 και 3,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζιδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 18 και 73 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζιδης με βάση mg/m². (Στους υπολογισμούς προϋποτίθεται λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημέρα βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημέρα υδροχλωροθειαζιδης και ασθενής 60 kg).

Οι προαναφερόμενες επιδράσεις φαίνεται να οφείλονται στις φαρμακολογικές επιδράσεις υψηλών δόσεων βαλσαρτάνης (αποκλεισμός της απελευθέρωσης ρενίνης από επαγόμενη από αγγειοτασίνη II αναστολή, με διέγερση των κυττάρων παραγωγής ρενίνης) και παρουσιάζονται και με αναστολείς MEA. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται να μην έχουν σχετικότητα με τη χρήση θεραπευτικών δόσεων βαλσαρτάνης στον άνθρωπο.

Ο συνδυασμός βαλσαρτάνης-υδροχλωροθειαζιδης δεν έχει δοκιμαστεί για μεταλλαξιγένεση, χρωμοσωματική θραύση ή καρκινογένεση, εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις αλληλεπίδρασης ανάμεσα στις δύο ουσίες. Ωστόσο, αυτοί οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν χωριστά με βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζιδη και δεν παρήγαγαν ενδείξεις μεταλλαξιγένεσης, χρωμοσωματικής θραύσης ή καρκινογένεσης.

Σε αρουραίους, μητρικές τοξικές δόσεις (600 mg/kg/ημέρα) κατά τις τελευταίες ημέρες της κύησης και κατά τη γαλουχία οδήγησαν σε μικρότερη επιβίωση, χαμηλότερη αύξηση βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη (αποκόλληση του πτερυγίου του ωτός και του έξω ακουστικού πόρου) των απογόνων (βλ. παράγραφο 4.6). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε βάση mg/m² (οι υπολογισμοί θεωρούν ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 κιλών). Παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζιδη σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης (Τμήμα II) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζιδη σε αρουραίους και κουνέλια, δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης, ωστόσο, παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σχετιζόμενη με μητρική τοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Πυρίτιο, κolloειδές άνυδρο

Σορβιτόλη

Ανθρακικό μαγνήσιο

Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Povidone K-30

Στεατυλοφουμαρικό νάτριο
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Crosponidone Τύπου Α

Επικάλυψη:

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη

Μακρογόλη 4000

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172) (μόνο τα 160 mg/25 mg)

Καστανό οξείδιο του σιδήρου (E 172) (μόνο τα 160 mg/25 mg)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172) (μόνο τα 80 mg/12,5 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη.

Θα αξιολογηθεί στην τρέχουσα διαδικασία.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PE/PVDC/κυψέλες από αλουμίνιο.

14, 28, 30, 56, 98, 280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IASIS PHARMAC. HELLAS BIOM. & EMPI.

Φ/ΚΩΝ – ΧΗΜ/ΚΩΝ & ΚΑΛ.ΠΡ. ΑΒΕΕ δ.τ. IASIS PHARMA

Λεωφ. Φυλής 137

134 51 Καματερό

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]