

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Zakodian® επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 80 mg**  
**Zakodian® επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 160 mg**  
**Zakodian® επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 320 mg**

Βαλσαρτάνη

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zakodian® επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 80 mg  
Zakodian® επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 160 mg  
Zakodian® επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 320 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.  
Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένα με υμένιο

80 mg: Ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει χαραγές και στις δυο επιφάνειες του δισκίου και εγχοπές στα άκρα των χαραγών. Στη μια επιφάνεια του δισκίου φέρει εκτυπωμένο το γράμμα “V” μόνο από τη μια πλευρά της χαραγής. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες δόσεις.

160 mg: Κίτρινο, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει χαραγή μόνο στη μια επιφάνεια του δισκίου και εγχοπές στα άκρα της χαραγής. Φέρει εκτυπωμένο το γράμμα “V” στην αντίθετη επιφάνεια του δισκίου από αυτή με τη χαραγή. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες δόσεις.

320 mg: Καφέ, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει χαραγή μόνο στη μια επιφάνεια του δισκίου και εγχοπές στα άκρα της χαραγής. Φέρει εκτυπωμένο το γράμμα “V” στην αντίθετη επιφάνεια του δισκίου από αυτή με τη χαραγή. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες δόσεις.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση (για τα 80 mg, 160 mg και 320 mg)

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενηλίκους και της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (μόνο για τα 80 mg και 160 mg)

Θεραπεία κλινικά σταθερών ενηλίκων 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 (μόνο για τα 80 mg και 160 mg)

Θεραπεία ενηλίκων ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια όταν οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) δεν είναι ανεκτοί ή σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους β αποκλειστές ως επιπρόσθετη θεραπεία στους αναστολείς ΜΕΑ όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1).

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### Δοσολογία

#### Υπέρταση (για τα 80 mg, 160 mg και 320 mg)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Zakodian® 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 Zakodian® μπορεί επίσης να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Η προσθήκη ενός διουρητικού, όπως η υδροχλωροθειαζίδη, θα μειώσει την αρτηριακή πίεση ακόμη περισσότερο σ' αυτούς τους ασθενείς.

#### Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (μόνο για τα 80 mg και 160 mg)

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 βάλσαρτάνη 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 ένα 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 βάλσαρτάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν και άλλες θεραπείες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου π.χ. θρομβολυτικά, ακετυλοσαλυκυλικό 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 (μόνο για τα 80 mg και 160 mg)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της βάλσαρτάνης 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 βάλσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με άλλες θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, βάλσαρτάνης και ενός βήτα-αποκλειστή ή ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Η αξιολόγηση των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής τους

λειτουργίας

Επιπλέον πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Zakodian<sup>®</sup> αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία, με 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 άπαξ ημερησίως για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 35 kg και 80 mg άπαξ ημερησίως για εκείνα που ζυγίζουν 35 kg ή περισσότερο. Η δόση πρέπει να αναπροσαρμόζεται με βάση την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Για τις μέγιστες δόσεις που μελετήθηκαν σε κλινικές μελέτες, παρακαλούμε ανατρέξτε στον παρακάτω πίνακα.

Δόσεις υψηλότερες από εκείνες που αναφέρονται, δεν έχουν μελετηθεί και επομένως, δεν συνιστώνται.

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

*Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών*

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

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

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

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

Όπως στους ενήλικους, το Zakodian<sup>®</sup> 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 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.

Καρδιακή ανεπάρκεια και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε παιδιά

Το Zakodian<sup>®</sup> δεν συνιστάται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης

δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

#### Μέθοδος χορήγησης

Το Zakodian® μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από γεύμα και πρέπει να χορηγείται με νερό.

### **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).
- Η ταυτόχρονη χρήση του Zakodian με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

### **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.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχει εμπειρία για την ασφαλή χρήση σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη <10 ml/min και ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση, επομένως η βαλσαρτάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για ενήλικους ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη >10 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατρίαζή 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 Zakodian®. Η υπονατρίαζή ή/και η υπο-ογκαιμία πρέπει να αναταχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Zakodian®, 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 ασφαλής χρήση της βαλσαρτάνης.

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση βαλσαρτάνης σε δώδεκα ασθενείς με νεφραγγειακή 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 της βαλσαρτάνης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν προσφάτως σε μεταμόσχευση νεφρού.

#### Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με το Zakodian<sup>®</sup>, επειδή το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης 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).

#### Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ΑΥΑ) δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΥΑ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑ 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 (μόνο για τα 80 mg και 160 mg)

Ο συνδυασμός καπτοπρίλης και βαλσαρτάνης δεν έδειξε κάποιο επιπλέον κλινικό όφελος, αντίθετα ο κίνδυνος ανεπιθύμητων συμβαμάτων 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 ΜΕΑ 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 Zakodian<sup>®</sup> σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου 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).

#### Καρδιακή ανεπάρκεια (μόνο για τα 80 mg και 160 mg)

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά της υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μπορεί να αυξηθεί όταν το Zakodian<sup>®</sup> χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ΜΕΑ. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός βήτα-αποκλειστή, και του Zakodian<sup>®</sup> δεν έχει δείξει κάποιο κλινικό όφελος (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτός ο συνδυασμός φαινομενικά αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων και ως εκ τούτου δεν συνιστάται. Ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών και βαλσαρτάνης επίσης δεν συνιστάται. Η χρήση αυτών των συνδυασμών θα πρέπει να λάβει χώρα κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Εκτίμηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η χρήση του Zakodian<sup>®</sup> σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συχνά οδηγεί σε κάποια μείωση της πίεσης του αίματος, αλλά η διακοπή της θεραπείας λόγω συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης δεν είναι συνήθως απαραίτητη με την προϋπόθεση ότι ακολουθούνται οι οδηγίες δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς των οποίων η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ έχει συσχετισθεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική άζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο. Καθώς η βαλσαρτάνη είναι ένα αποκλειστής των υποδοχέων αγγειοτασίνης II, δεν μπορεί να

αποκλεισθεί ότι η χρήση του Zakodian® μπορεί να συσχετισθεί με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

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

#### Ιστορικό αγγειοοιδήματος

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένου οιδήματος του λάρυγγα και της γλωττίδας, που προκαλεί απόφραξη των αεραγωγών ή/και οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του φάρυγγα ή/και της γλώσσας. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς είχαν παρουσιάσει και στο παρελθόν αγγειοοίδημα με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA. Το Zakodian® θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν αγγειοοίδημα και δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκινης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλίσκινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Άλλες καταστάσεις με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (μόνο για τα 320 mg)

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 Zakodian® μπορεί να συσχετιστεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη <30 ml/min και παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση δεν έχει μελετηθεί, επομένως, η βαλσαρτάνη δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη >30 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαλσαρτάνη. Αυτό εφαρμόζεται κυρίως όταν η βαλσαρτάνη χορηγείται παρουσία άλλων καταστάσεων (πυρετός, αφυδάτωση) πιθανώς σε νεφρική δυσλειτουργία.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Όπως στους ενηλίκους, το Zakodian® 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 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.

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

### Διπλός αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης (RAAS) με ΑΥΑ, ΑΜΕΑ, ή αλισκιρένη

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

### Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

#### *Λίθιο*

Αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου του ορού και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, όπως με το Zakodian.

Εάν ο συνδυασμός αποδειχτεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό. Εάν χρησιμοποιείται επίσης διουρητικό, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί πιθανώς να αυξηθεί περαιτέρω.

*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 καλίου στο πλάσμα.

### Προσοχή απαιτείται με ταυτόχρονη χρήση

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, του ακετυλοσαλικυλικού οξέως > 3g/ημέρα και των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ*

Όταν οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, μπορεί να εμφανιστεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης τους. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση 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 του ασθενούς.

### Μεταφορείς

Τα αποτελέσματα από μία μελέτη in vitro καταδεικνύουν ότι η βαλσαρτάνη είναι ένα υπόστρωμα του ηπατικού μεταφορέα πρόσληψης OATP1B1/ OATP1B3 και του ηπατικού μεταφορέα εκροής MRP2. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή. Η συγχορήγηση αναστολέων του μεταφορέα πρόσληψης (π.χ. ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη) ή του μεταφορέα εκροής (π.χ. ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στην βαλσαρτάνη. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την έναρξη ή τον τερματισμό θεραπείας με συγχορήγηση τέτοιων φαρμάκων.

### *Άλλα*

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.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην υπέρταση σε παιδιά και εφήβους, σε περιπτώσεις στις οποίες είναι συχνές υποκειμένες νεφρικές ανωμαλίες, συνιστάται προσοχή με την παράλληλη χρήση βαλσαρτάνης και άλλων ουσιών που

αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης, γεγονός που μπορεί να αυξήσει το κάλιο ορού. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II (ΑΥΑ) δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση ΑΥΑ 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 ΜΕΑ 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 ΑΥΑ, παρόμοιοι κίνδυνοι ενδέχεται να υπάρχουν για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΥΑ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑ θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση στη θεραπεία με ΑΥΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγουδράμνιο, 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 ΑΥΑ 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 ΑΥΑ 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 *Zakodian*<sup>®</sup> δεν συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες με πιο καθιερωμένα προφίλ ασφάλειας κατά το θηλασμό είναι προτιμότερες, ειδικά κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

##### Γονιμότητα

Η βαλσαρτάνη δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγική ικανότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων σε από του στόματος δόσεις μέχρι 200 mg/kg/ημέρα. Αυτή η δόση είναι 6 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση mg/m<sup>2</sup> (οι υπολογισμοί υποθέτουν από του στόματος δόση 320 mg/ημέρα και ασθενή 60-kg).

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

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενήλικους ασθενείς με υπέρταση, τα συνολικά ποσοστά εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕΦ), ήταν συγκρίσιμα με αυτά του εικονικού φαρμάκου και ήταν συνεπή με τις φαρμακολογικές ιδιότητες της βαλσαρτάνης. Τα ποσοστά εμφάνισης των ΑΕΦ δεν έδειξαν να συσχετίζονται με τη δοσολογία ή τη 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 του καλίου 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 συστήματος</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, Πομφολυγώδης δερματίτιδα 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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπέρταση

Η αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης έχει αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές κλινικές μελέτες σε 561 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών. Με εξαίρεση μεμονωμένων

γαστρεντερικών διαταραχών (όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος) και ζάλη, δεν αναγνωρίστηκαν σχετικές διαφορές ως προς τον τύπο, τη συχνότητα και την βαρύτητα ανεπιθύμητων ενεργειών ανάμεσα στο προφίλ ασφαλείας για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών και εκείνο που αναφέρθηκε στο παρελθόν για ενηλίκους ασθενείς.

Νευρογνωσιακή αξιολόγηση και αξιολόγηση της ανάπτυξης παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 6 έως 16 ετών δεν αποκάλυψε συνολική κλινικά σχετική ανεπιθύμητη επίδραση μετά από θεραπεία με βαλσαρτάνη μέχρι ένα έτος.

Σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 90 παιδιά ηλικίας 1 έως 6 ετών, την οποία ακολούθησε παράταση ενός έτους ανοικτού τύπου, διαπιστώθηκαν δύο θάνατοι και μεμονωμένες περιπτώσεις σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών ορού. Αυτές οι περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε πληθυσμό, ο οποίος παρουσίαζε σημαντικές συν-νοσηρότητες. Αιτιολογική σχέση με τη βαλσαρτάνη δεν τεκμηριώθηκε. Σε μια δεύτερη μελέτη, κατά την οποία τυχαιοποιήθηκαν 75 παιδιά ηλικίας 1 έως 6 ετών, δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών ή συμβάν θανάτου με θεραπεία με βαλσαρτάνη.

Υπερκαλιαιμία παρατηρήθηκε συχνότερα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών με υποκείμενη χρόνια νεφρική νόσο (XNN).

Διενεργήθηκε μία μελέτη συγκεντρωτικής ανάλυσης 560 παιδιατρικών υπερτασικών ασθενών (ηλικίας 6-17 ετών) που έλαβαν μονοθεραπεία βαλσαρτάνης [n = 483] ή συνδυασμένη αντιυπερτασική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης [n = 77]. Από τους 560 ασθενείς, 85 (15,2%) είχαν XNN (αρχική GFR <90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Συνολικά, 45 (8,0%) ασθενείς διέκοψαν μια μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνολικά, 111 (19,8%) ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια (ADR), με πονοκέφαλο (5,4%), ζάλη (2,3%) και υπερκαλιαιμία (2,3%). Σε ασθενείς με XNN, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπερκαλιαιμία (12,9%), κεφαλαλγία (7,1%), αύξηση κρεατινίνης στο αίμα (5,9%) και υπόταση (4,7%). Σε ασθενείς χωρίς XNN, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία (5,1%) και ζάλη (2,7%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα από τη μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη.

Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρείται σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενηλίκους 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 ενηλίκους ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια καταγράφονται παρακάτω.

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

<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 του καλίου ορού, υπονατριαιμία
<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 συστήματος</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	Πομφολυγώδης δερματίτιδα, 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	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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

##### Συμπτώματα

Υπερδοσολογία με Zakodian® 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, απλοί, κωδικός ATC: C09CA03

Η βαλσαρτάνη είναι ένας από του στόματος ενεργός, ισχυρός, και ειδικός ανταγωνιστής υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (Ang II). Δρα εκλεκτικά στον υπότυπο 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 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 ούτε αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή διάλυους 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 βραδυκινίνη. Καθώς δεν υπάρχει επίδραση στο MEA και ενίσχυση της βραδυκινίνης 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 (για τα 80 mg, 160 mg και 320 mg)

Η χορήγηση του Zakodian® 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 της βαλσαρτάνης δεν έχει συσχετισθεί με υπερτασική αναπήδηση (rebound hypertension) ή με άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η βαλσαρτάνη έχει φανεί ότι μειώνει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα. Η μελέτη MARVAL (μείωση μικρολευκωματινουρίας με βαλσαρτάνη) αξιολόγησε τη μείωση στην απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα (UAE) με βαλσαρτάνη (8-160 mg μία φορά την ημέρα) έναντι αμλοδιπίνης (5-10 mg μια φορά την ημέρα), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία: 58 χρόνια, 265 άντρες) με μικρολευκωματινουρία (βαλσαρτάνη: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ , αμλοδιπίνη: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), με φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και με διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη αίματος  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Στις 24 εβδομάδες, η UAE μειώθηκε ( $p < 0,001$ ) κατά 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 95% Δ.Ε.: -40,4 έως -19,1) με βαλσαρτάνη και περίπου κατά 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 95% Δ.Ε.: -5,6 έως 14,9) με αμλοδιπίνη παρά τους

παρόμοιους ρυθμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης και στις δύο ομάδες.

Η μελέτη Diovan 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 (μόνο για τα 80 mg και 160 mg)

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 ≤40% στην κοιλιογραφία με ραδιονουκλεοτίδιο ή ≤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 του μυοκαρδίου 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 κάθε αίτιο.

Η βαλσαρτάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με την καπτοπρίλη στη μείωση της θνησιμότητας από κάθε αίτιο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο 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 κάθε αίτιο 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 καρδιοαγγειακής αιτιολογίας και στη μείωση της θνησιμότητας καρδιοαγγειακής αιτιολογίας, της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, του νέου εμφράγματος μυοκαρδίου, της καρδιακής παύσης που ανατάχτηκε 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 καρδιοαγγειακής 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 (μόνο για τα 80 mg και 160 mg)

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 τη 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 βαλσαρτάνης 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 συμβάν νοσηρότητας) 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 μια υποομάδα ασθενών που δεν ελάμβαναν αναστολέα MEA (n=366), τα οφέλη νοσηρότητας ήταν 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 ρόγγων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που ελάμβαναν βαλσαρτάνη είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής, όπως καταδείχτηκε 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 την αρχική μέτρηση έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

### Διπλός αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης (RAAS)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης 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 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 αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα 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 αλίσκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλίσκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλίσκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Υπέρταση

Η αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης έχει αξιολογηθεί σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές κλινικές μελέτες σε 561 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών και 165 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 6 ετών. Νεφρικές και ουρολογικές διαταραχές και παχυσαρκία ήταν οι συχνότερες υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις που ενδεχομένως συνέβαλαν στην υπέρταση στα παιδιά που εντάχθηκαν σε αυτές τις μελέτες.

#### Κλινική εμπειρία σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω

Σε μια κλινική μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθησαν 261 υπερτασικοί παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως 16 ετών, ασθενείς που ζύγισαν <35 kg, έλαβαν δισκία βαλσαρτάνης των 10, 40 ή 80 mg (χαμηλή, μεσαία και υψηλή δόση) και ασθενείς που ζύγισαν ≥35 kg, έλαβαν δισκία βαλσαρτάνης των 20, 80 και 160 mg ημερησίως (χαμηλή, μεσαία και υψηλή δόση). Στο πέρας των 2 εβδομάδων, η βαλσαρτάνη μείωσε τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση. Συνολικά, τα τρία δοσολογικά επίπεδα βαλσαρτάνης (χαμηλό, μεσαίο και υψηλό) μείωσαν σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 8, 10, 12 mmHg σε σχέση με την αρχική τιμή αντίστοιχα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου για να συνεχίσουν να λαμβάνουν την ίδια δόση βαλσαρτάνης ή μετέβησαν σε εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν τη μεσαία και υψηλή δόση βαλσαρτάνης, η συστολική αρτηριακή πίεση στην κατώτατη τιμή ήταν -4 και -7 mmHg χαμηλότερα σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς που έλαβαν τη χαμηλή δόση βαλσαρτάνης, η συστολική αρτηριακή πίεση στην κατώτατη τιμή ήταν παρόμοια με εκείνη ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Συνολικά, η εξαρτώμενη από τη δόση αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης ήταν συνεπής σε όλες τις δημογραφικές υποομάδες.

Σε μια δεύτερη κλινική μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθησαν 300 υπερτασικοί παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών, κατάλληλοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν δισκία βαλσαρτάνης ή εναλαπρίλης για 12 εβδομάδες. Παιδιά που ζύγισαν από ≥18 kg έως <35 kg, έλαβαν βαλσαρτάνη 80 mg ή εναλαπρίλη 10 mg. Εκείνα από ≥35 kg έως <80 kg έλαβαν βαλσαρτάνη 160 mg ή εναλαπρίλη 20 mg. Εκείνα ≥80 kg έλαβαν βαλσαρτάνη 320 mg ή εναλαπρίλη 40 mg. Μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν συγκρίσιμες σε ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη (15 mmHg) και εναλαπρίλη (14 mm Hg) (τιμή p μη κατωτερότητας <0,0001). Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για τη διαστολική αρτηριακή πίεση με μειώσεις 9,1 mmHg και 8,5 mmHg με βαλσαρτάνη και εναλαπρίλη αντίστοιχα.

Σε μια τρίτη, ανοιχτού τύπου κλινική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 150 παιδιατρικοί υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών, οι επιλέξιμοι ασθενείς (συστολική ΑΠ ≥95ο εκατοστημόριο για την

ηλικία, το φύλο και το ύψος) έλαβαν βαλσαρτάνη για 18 μήνες για να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η ανοχή στη θεραπεία. Από τους 150 ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη, 41 ασθενείς έλαβαν συγχορηγούμενο αντιυπερτασικό φάρμακο. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν με βάση τις κατηγορίες βάρους τους για δόσεις έναρξης και συντήρησης. Ασθενείς βάρους >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 αντίστοιχα μετά από μία εβδομάδα. Οι μισοί από τους ασθενείς που συμμετείχαν (50,0%, n = 75) είχαν ΧΝΝ με 29,3% (44) των ασθενών που είχαν ΧΝΝ Σταδίου 2 (GFR 60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ή Σταδίου 3 (GFR 30-59 mL/Min/1,73m<sup>2</sup>). Οι μέσες μειώσεις στη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν 14,9 mmHg σε όλους τους ασθενείς (βασική τιμή 133,5 mmHg), 18,4 mmHg σε ασθενείς με ΧΝΝ (βασική τιμή 131,9 mmHg) και 11,5 mmHg σε ασθενείς χωρίς ΧΝΝ (αρχική μέτρηση 135,1 mmHg). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν συνολικό έλεγχο της ΑΠ (τόσο συστολικής όσο και διαστολικής ΑΠ <95ο εκατοστημόριο) ήταν ελαφρώς υψηλότερη στην ομάδα με ΧΝΝ (79,5%) σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς ΧΝΝ (72,2%).

#### Κλινική εμπειρία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Διεξήχθησαν δύο κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 1 έως 6 ετών με 90 και 75 ασθενείς αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες δεν εντάχθηκαν παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Στην πρώτη μελέτη, η αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης επιβεβαιώθηκε σε σχέση με εικονικό φάρμακο, αλλά δεν ήταν δυνατό να καταδειχθεί ανταπόκριση στη δόση. Στη δεύτερη μελέτη, υψηλότερες δόσεις βαλσαρτάνης συσχετίστηκαν με μεγαλύτερες μειώσεις της ΑΠ, αλλά η τάση ανταπόκρισης στη δόση δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα και η διαφορά ανάμεσα στις θεραπείες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο δεν ήταν σημαντική. Λόγω αυτών των ασυνεπειών, δεν συνιστάται βαλσαρτάνη σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων παραιτήθηκε της υποχρέωσης υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με βαλσαρτάνη σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού σε καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανεπάρκεια μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση:

Μετά από του στόματος χορήγηση βαλσαρτάνης μόνο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες με δισκία και 1-2 ώρες με σύνθεση διαλύματος. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 23% και 39% με δισκία και σύνθεση διαλύματος αντίστοιχα. 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 βρισκόταν σε κατάσταση νηστείας. 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 πολυεκθετική φθίνουσα κινητική (t.a <1 ώρα και t.s 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 (μόνο για τα 80 mg και 160 mg) :

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.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

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

##### Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Όπως αναμένεται για μία ουσία, 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 <10 ml/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. Η βαλσαρτάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη 26 παιδιατρικών υπερτασικών ασθενών (ηλικίας 1 έως 16 ετών), στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση εναιωρήματος βαλσαρτάνης (μέση τιμή: 0,9 έως 2 mg/kg, με μέγιστη δόση 80 mg), η κάθαρση (λίτρα/h/kg) της βαλσαρτάνης ήταν συγκρίσιμη σε όλο το ηλικιακό εύρος 1 έως 16 ετών και παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων που έλαβαν την ίδια σύνθεση.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min και παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση δεν έχει μελετηθεί, επομένως, η βαλσαρτάνη δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού θα 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 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 ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης) και ένδειξη μεταβολών στη νεφρική αιμοδυναμική (ελαφρά αυξημένη ουρία του πλάσματος, υπερπλασία των νεφρικών σωληναρίων και βασηοφιλία σε άρρηνες). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (200 και 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 αρκτόμυες 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 αρκτόμυες. Για θεραπευτικές δόσεις βαλσαρτάνης στον άνθρωπο, η υπερτροφία των παρασπειραματικών κυττάρων δε φαίνεται να έχει καμία σχετική σημασία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ημερήσια από του στόματος χορήγηση δόσης βαλσαρτάνης σε νεογέννητους/έφηβους αρουραίους (από τη μεταγεννητική ημέρα 7 έως τη μεταγεννητική ημέρα 70) σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο 1 mg/kg/ημέρα (περίπου 10-35% της μέγιστης συνιστώμενης παιδιατρικής δόσεις των 4 mg/kg/ημέρα με βάση συστηματική έκθεση) οδήγησε σε εμμένουσα, μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη. Αυτές οι δράσεις που αναφέρονται παραπάνω, αντιπροσωπεύουν αναμενόμενη υπερβολική φαρμακολογική δράση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αποκλειστών τύπου 1 της αγγειοτασίνης II. Τέτοιες δράσεις παρατηρούνται εάν λάβουν θεραπεία αρουραίου κατά τις πρώτες 13 ημέρες ζωής. Αυτό το διάστημα συμπίπτει με 36 εβδομάδες κύησης στον άνθρωπο, το οποίο θα μπορούσε περιστασιακά να παραταθεί έως τις 44 εβδομάδες μετά από τη σύλληψη στον άνθρωπο. Οι αρουραίοι στην μελέτη εφήβων αρουραίων έλαβαν δόση μέχρι την ημέρα 70 και δεν μπορούν να αποκλειστούν επιδράσεις στη νεφρική ωρίμανση (μεταγεννητική 4-6 εβδομάδες). Η λειτουργική νεφρική ωρίμανση αποτελεί συνεχή διεργασία μέσα στο πρώτο έτος της ζωής στον άνθρωπο.

Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί κλινική συσχέτιση σε παιδιά <1 έτους ηλικίας, ενώ προκλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν θέμα ασφάλειας για παιδιά ηλικίας άνω του 1 έτους.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (type 102)  
Κροσκαρμελλόζη νατριούχος  
Ποβιδόνη K29-K32  
Τάλκης  
Μαγνήσιο στεατικό  
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο

Επικάλυψη:

80 mg  
Πολυβινυλοαλκοόλη  
Τάλκης  
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (macrogol) 3350  
Λεκιθίνη (E322)  
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

160 mg  
Πολυβινυλοαλκοόλη  
Τάλκης  
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (macrogol) 3350  
Λεκιθίνη (E322)  
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

320 mg  
Πολυβινυλοαλκοόλη  
Τάλκης  
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (macrogol) 3350  
Λεκιθίνη (E322)  
Sunset yellow FCF aluminum lake (E110)  
Μαύρο σιδήρου οξείδιο (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

80 mg και 160 mg  
συσκευασίες blister: 5 χρόνια  
περιέκτης πολυαιθυλενίου: 4 χρόνια

320 mg  
συσκευασίες blister: 3 χρόνια  
περιέκτης πολυαιθυλενίου: 4 χρόνια

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

80 mg και 160 mg  
Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

320 mg

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

Μεγέθη συσκευασίας: ΒΤx30 δισκία σε blisters ή σε bottle

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

ΦΑΡΜΑΖΑΚ ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
δ.τ. PHARMAZAC ΑΕ.  
Ναούσης 31, 104 47 Αθήνα  
τηλ.: 210-34 18 890, φαξ: 210-34 18 887

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

80 mg: xxxx/ ηη-μμ-εεεε  
160 mg: xxxx/ ηη-μμ-εεεε  
320 mg: xxxx/ ηη-μμ-εεεε

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:  
80 mg: 16-1-2013  
160 mg: 16-1-2013  
320 mg: 16-1-2013

Ημερομηνία ανανέωσης:

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

ηη-μμ-εεεε