**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Valperol 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Valperol 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Valperol 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Valperol 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg βαλσαρτάνης.

Valperol 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg βαλσαρτάνης.

Valperol 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κίτρινα, στρογγυλά, κυρτά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο πυρήνα 8mm.

80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κίτρινα, στρογγυλά, κυρτά, με χαραγή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο πυρήνα 10,4mm. Η χαραγή είναι μόνο για να διευκολύνεται το σπάσιμο του δισκίου με σκοπό την ευκολία κατάποσης και όχι για να χωρίζεται σε δύο ίσες δόσεις.

160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κίτρινα, κυρτά, χαραγμένα από τη μία πλευρά, και με το εντύπωμα “MC” από την άλλη πλευρά, με σχήμα κάψουλας, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διαστάσεις πυρήνα 17.5 x 8mm. Η χαραγή είναι μόνο για να διευκολύνεται το σπάσιμο του δισκίου με σκοπό την ευκολία κατάποσης και όχι για να χωρίζεται σε δύο ίσες δόσεις.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Υπέρταση (μόνο 40 mg)

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

Υπέρταση (μόνο 80 mg, 160 mg)

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

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (40 mg, 80 mg και 160 mg)

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

Καρδιακή ανεπάρκεια (40 mg, 80 mg και 160 mg)

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

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Υπέρταση (μόνο 80 mg, 160 mg)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Valperol 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.

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

Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (40 mg, 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 βαλσαρτάνη θα πρέπει να τιτλοποιείται στα 40 mg, 80 mg, και 160 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των επόμενων λίγων εβδομάδων. – Η δόση των 20 mg δεν μπορεί να ληφθεί με τα δισκία Valperol καθώς δεν έχουν κατασκευαστεί για να διχοτομούνται σε δύο ίσα μέρη.

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 τεθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης.

Η βαλσαρτάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν και άλλες θεραπείες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου π.χ. θρομβολυτικά, ακετυλοσαλυκιλικό 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 (40 mg, 80 mg και 160 mg)

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

Η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται μαζί με άλλες θεραπείες για την καρδιακή ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, δεν συνιστάται ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

*Επιπλέον πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς*

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >10ml/λεπτό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ταυτόχρονη χορήγηση βαλσαρτάνης με αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 mL/min/1.73 m2) (βλ. παράγραφο 4.3).

Σακχαρώδης Διαβήτης

Ταυτόχρονη χορήγηση βαλσαρτάνης με αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια 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 δοκιμές, μπορείτε να ανατρέξετε στον παρακάτω πίνακα.
Δόσεις υψηλότερες από εκείνες που αναφέρονται, δεν έχουν μελετηθεί και επομένως, δεν συνιστώνται.

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

*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 ενηλίκους, η βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη βαλσαρτάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg σε αυτούς τους ασθενείς.

Καρδιακή ανεπάρκεια και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε παιδιά

Η βαλσαρτάνη 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 Valperol μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από ένα 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).
* Ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs) – συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης - ή αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) με αλισκιρένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1.73m2) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

**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 κάθαρση κρεατινίνης <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 ενηλίκους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >10 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χορήγηση των ARBs – συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης – ή των α-ΜΕΑ με αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1.73m2) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Ασθενείς με υπονατριαιμία ή/και υπο-ογκαιμία

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία ή/και υπο-ογκαιμία, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να παρουσιασθεί συμπτωματική υπόταση σε σπάνιες περιπτώσεις μετά από την έναρξη της θεραπείας με βαλσαρτάνη. Η υπονατριαιμία ή/και η υπο-ογκαιμία πρέπει να αναταχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με βαλσαρτάνη, 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 βαλσαρτάνη, επειδή το σύστημα ρενίνης-αγειοτενσίνης σε αυτούς δεν είναι ενεργοποιημένο.

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως με όλα τα αγγειοδιασταλτικά, συνιστάται 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 ΙΙ (AIIRA) δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA 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 AIIRA 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 40 mg, 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 της βαλσαρτάνης 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 40 mg, 80 mg και 160 mg)

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός β – αποκλειστή και βαλσαρτάνης δεν έχει δείξει κλινικό όφελος (βλ. παράγραφο 5.1). Ο συνδυασμός αυτός εμφανώς αυξάνει τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες και συνεπώς δεν συνιστάται.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αρχίζει η θεραπεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (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 ΙΙ, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η χρήση της βαλσαρτάνης μπορεί να συσχετιστεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

*Ιστορικό αγγειοοιδήματος*

Αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος του λάρυγγα και της γλωττίδας, που προκαλεί απόφραξη των αεραγωγών και / ή οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του φάρυγγα και / ή της γλώσσας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν στο παρελθόν αγγειοοίδημα με άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων ACE αναστολείς. Η βαλσαρτάνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν αγγειοοίδημα, και δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται.

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

Υπόταση, λιποθυμία, εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και μεταβολές στη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) έχουν αναφερθεί σε ευαίσθητα άτομα, ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα.

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ARBs, όπως η βαλσαρτάνη, με άλλους παράγοντες αποκλεισμού του ΣΡΑΑ, όπως α-ΜΕΑ ή αλισκιρένη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs) - συμπεριλαμβανομένων της βαλσαρτάνης - ή αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) με αλισκιρένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1.73m2) αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

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 (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. Η ταυτόχρονη χρήση των ARBs – συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης - ή των α-ΜΕΑ με αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1.73m2) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Όπως στους ενηλίκους, η βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και σε ασθενείς με χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη βαλσαρτάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg σε αυτούς τους ασθενείς.

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

*Διπλός αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης (ΣΡΑΑ), με ΑRBs, α-ΜΕΑ, ή αλισκιρένη:*

Η ταυτόχρονη χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) – συμπεριλαμβανομένης της βαλσαρτάνης - ή των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) με αλισκιρένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1.73m2) αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

*Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση*

*Λίθιο*

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

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

Εάν κάποιο φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου θεωρείται απαραίτητο να ληφθεί σε συνδυασμό με τη βαλσαρτάνη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων 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 ΙΙ χορηγούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, μπορεί να εμφανιστεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης τους. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης ΙΙ 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.

*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 υποκείμενες 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 ΙΙ (AIIRA) δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIRA 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 AIIRA, παρόμοιοι κίνδυνοι ενδέχεται να υπάρχουν για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA 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 AIIRA θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση στη θεραπεία με AIIRA κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία).

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

Σε περίπτωση που η έκθεση σε AIIRA 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 AIIRA 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 Valperol 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/m2 (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 ενηλίκους 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 φαρμάκου 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 (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥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

|  |
| --- |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** |
| Μη γνωστές | Μείωση στην αιμοσφαιρίνη, Μείωση στοναιματοκρίτη, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** |
| Μη γνωστές | Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης τηςορονοσίας |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** |
| Μη γνωστές | Αύξηση του καλίου του ορού, υπονατριαιμία |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** |
| Όχι συχνές | Ίλιγγος |
| **Αγγειακές διαταραχές** |
| Μη γνωστές | Αγγειίτιδα |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** |
| Όχι συχνές | Βήχας |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος** |
| Όχι συχνές | Κοιλιακό άλγος |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** |
| Μη γνωστές | Αύξηση των τιμών της ηπατικής λειτουργίαςσυμπεριλαμβανομένης της αύξησης τηςχολερυθρίνης ορού |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** |
| Μη γνωστές | Αγγειοοίδημα, Εξάνθημα, Κνησμός |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** |
| Μη γνωστές | Μυαλγία |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |
| Μη γνωστές | Νεφρική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία, Αύξησητης κρεατινίνης ορού |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** |
| Όχι συχνές | Κόπωση |

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Υπέρταση

Η αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης έχει αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές 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 ασφάλειας για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 18 ετών και εκείνο που αναφέρθηκε στο παρελθόν για ενηλίκους ασθενείς.

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

Σε μια διπλή 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.

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)

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

**Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν Valperol. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης και θεραπείας.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Valperol μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων,

Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral

- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213 -2040380 ή 213-2040337.

- Υποβολή μέσω ΦΑΞ στο 210 6549585

**4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα

Υπερδοσολογία με βαλσαρτάνη μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αξιοσημείωτη υπόταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης, κυκλοφορική κατέρρειψη 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: Φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ, απλοί, κωδικός ATC: C09CA03

Η βαλσαρτάνη είναι ένας από του στόματος ενεργός, ισχυρός, και ειδικός ανταγωνιστής υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ (Ang II). Δρα εκλεκτικά στον υπότυπο ΑΤ1 του υποδοχέα, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτασίνης ΙΙ. Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτασίνης ΙΙ στο πλάσμα, λόγω του αποκλεισμού του υποδοχέα ΑΤ1 με τη βαλσαρτάνη μπορεί να διεγείρουν τον μη αποκλεισμένο υποδοχέα ΑΤ2 ο οποίος εμφανίζεται να αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα ΑΤ1. Η βαλσαρτάνη δεν εμφανίζει καμιά μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα ΑΤ1 και έχει πολύ μεγαλύτερη χημική συγγένεια (περίπου 20.000 φορές) για τον υποδοχέα ΑΤ1 από ό,τι για τον υποδοχέα ΑΤ2. Η βαλσαρτάνη δε δεσμεύεται με ούτε αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή διαύλους ιόντων, που είναι γνωστοί για τη σπουδαιότητά τους στην καρδιαγγειακή ρύθμιση.

Η βαλσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (γνωστό επίσης σαν κινινάση ΙΙ) που μετατρέπει την αγγειοτασίνη Ι σε αγγειοτασίνη ΙΙ και αποδομεί τη βραδυκινίνη. Καθώς δεν υπάρχει επίδραση στο ΜΕΑ και ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας Ρ, οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης ΙΙ είναι απίθανο να σχετίζονται με το βήχα. Σε κλινικές δοκιμές, όπου η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα του ΜΕΑ, 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 ΜΕΑ (2,6% έναντι 7,9% αντίστοιχα). Σε μία κλινική δοκιμή ασθενών με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ, 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 ΜΕΑ (p<0,05).

Υπέρταση (μόνο για τα 80 mg, 160 mg)

Η χορήγηση της βαλσαρτάνης 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 μg/min, αμλοδιπίνη: 55,4 μg/min), με φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και με διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη αίματος <120 μmol/l). Στις 24 εβδομάδες, η UAE μειώθηκε (p<0,001) κατά 42% (–24,2 μg/min, 95% Δ.Ε.: –40,4 έως –19,1) με βαλσαρτάνη και περίπου κατά 3% (–1,7 μg/min, 95% Δ.Ε.: –5,6 έως 14,9) με αμλοδιπίνη παρά τους παρόμοιους ρυθμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης και στις δύο ομάδες.

Η μελέτη 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 (40 mg, 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 (40 mg , 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/m2. Η θεραπεία αναφοράς περιελάμβανε αναστολείς ΜΕΑ (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 ΜΕΑ, β-αποκλειστή και βαλσαρτάνης.

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

Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης Val-HeFT, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην κατηγορία κατά NYHA και στα σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας, του αισθήματος κόπωσης, του οιδήματος και των ρόγχων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που ελάμβαναν βαλσαρτάνη είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής, όπως 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 τη γραμμή αναφοράς έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

*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 ζύγιζαν <35 kg, έλαβαν δισκία βαλσαρτάνης των 10, 40 ή 80 mg (χαμηλή, μεσαία και υψηλή δόση) και ασθενείς που ζύγιζαν ≥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 άλλη 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 ζύγιζαν 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.

*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).

**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 (Cmax) 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 (t½α <1 ώρα και t½ß 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 νεφρικής 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 40 mg , 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 Cmax 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/m2 (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 βασεοφιλία σε άρρενες). 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/m2 (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 δόσης 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 ΙΙ. Τέτοιες δράσεις παρατηρούνται εάν λάβουν θεραπεία αρουραίοι 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:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική 101,

Κροσποβιδόνη (Τύπος Α),

Ποβιδόνη K30,

Πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο,

Μαγνήσιο στεατικό.

Επικάλυψη:

Πολυβινυλαλκοόλη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης,

Κίτρινο κινολίνης aluminium lake (E104).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

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

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 C. Να φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Blisters από PVC/PE/PVDC-Alu

Blisters από PVC/PCTFE-Alu

Μεγέθη συσκευασίας: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MEDOCHEMIE HELLAS A.Ε.

Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

2012-03-05

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

31-03-2014