

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Διοναν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 40 mg  
Διοναν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 80 mg  
Διοναν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 160 mg  
Διοναν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 320 mg

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg βαλσαρτάνης.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg βαλσαρτάνης.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

40 mg: Κίτρινο, ωοειδές επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με στρογγυλοποιημένες άκρες, ελαφρά κυρτό με χαραγή στη μία πλευρά με εκτυπωμένο το «D» από τη μία πλευρά της χαραγής και το «O» από την άλλη πλευρά της χαραγής και το «NVR» στην αντίθετη πλευρά του δισκίου.  
Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες δόσεις.

80 mg: Ανοιχτό κόκκινο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με στρογγυλοποιημένες άκρες, με χαραγή στη μία πλευρά με εκτυπωμένο το «D» από τη μία πλευρά της χαραγής και το «V» από την άλλη πλευρά της χαραγής και το «NVR» στην αντίθετη πλευρά του δισκίου. Η διαχωριστική γραμμή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση και την κατάποση και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

160 mg: Γκρί-πορτοκαλί, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, ελαφρά κυρτό, με χαραγή στη μία πλευρά με εκτυπωμένο το «DX» εκατέρωθεν της χαραγής και το «NVR» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

Η διαχωριστική γραμμή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση και την κατάποση και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

320 mg: Σκούρο γκρί-βιολετί, ωοειδές επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με αμφίκυρτες γωνίες, ελαφρώς κυρτό, με χαραγή στη μία πλευρά του δισκίου και χαραγμένο το “DC” εκατέρωθεν της χαραγής και το “NVR” στην αντίθετη πλευρά του δισκίου.

Η διαχωριστική γραμμή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση και την κατάποση και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση (μόνο για τα 40 mg)

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

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

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικους και της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως κάτω των 18 ετών.

#### Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (μόνο για τα 40 mg, 80 mg και 160 mg)

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

#### Καρδιακή ανεπάρκεια (μόνο για τα 40 mg, 80 mg και 160 mg)

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια όταν οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) δεν είναι ανεκτοί ή σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους βήτα-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 (μόνο για τα 80 mg, 160 mg και 320 mg)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Diovan 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 Diovan 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 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 έναρξης παρέχεται με το διαιρούμενο δισκίο των 40 mg.

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

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

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Diovan είναι 40 mg δύο φορές την ημέρα. Η προς τα πάνω 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 συγχωρηγούμενων 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, βαλσαρτάνης και ενός β-αποκλειστή ή ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού (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 δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς

##### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

##### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Dionean αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή 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

Για παιδιά και εφήβους που δεν έχουν την ικανότητα κατάποσης δισκίων, συνιστάται η χρήση του Dionean, πόσιμο διάλυμα. Η συστηματική έκθεση και η μέγιστη συγκέντρωση βαλσαρτάνης στο πλάσμα του αίματος είναι περίπου 1,7 φορές και 2,2 φορές υψηλότερη με το διάλυμα σε σχέση με τα δισκία.

##### Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως κάτω των 18 ετών

Για τα Dionean δισκία, 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 και την ανοχή. 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 δισκίου 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

Για παιδιά που έχουν ήδη αρχίσει θεραπεία με βαλσαρτάνη σε ηλικία κάτω των 6 ετών, παρακαλείστε να αναφερθείτε στη δοσολογία του Dionean, πόσιμο διάλυμα (Παιδιά ηλικίας 1 έως κάτω των 6 ετών).

##### Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Σε παιδιά ηλικίας 1 έως 5 ετών καθώς και όσα μπορεί να έχουν δυσκολίες στην κατάποση δισκίων ενδείκνυται Dionean πόσιμο διάλυμα. Τα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Dionean σε παιδιά κάτω του 1 έτους δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### Μετάβαση από το πόσιμο διάλυμα στα δισκία

Εάν η μετάβαση από το πόσιμο διάλυμα στα δισκία θεωρείται κλινικά απαραίτητη, αρχικά θα πρέπει να χορηγηθεί η ίδια δόση σε χιλιοστογραμμάρια. Στη συνέχεια, θα πρέπει να πραγματοποιείται συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, λαμβάνοντας υπόψη την ενδεχόμενη υπο-δοσολόγηση, και η δόση θα πρέπει να τιτλοδοτείται περαιτέρω βάσει της απόκρισης της αρτηριακής πίεσης και της ανοχής.

#### Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 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 δεν 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 κάτω των 18 ετών με ηπατική δυσλειτουργία

Όπως στους ενηλίκους, το Diovon 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 Diovon 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 Diovon 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.

#### Τρόπος χορήγησης

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, χολική κίρρωση και χολόσταση.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.6).
- Η ταυτόχρονη χρήση του Diovon με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην 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

Επί του παρόντος 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).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατρίαζα 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 Diovan. Η υπονατρίαζα ή/και η υπο-ογκαιμία πρέπει να αναταχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Diovan, 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 αποδειχθεί η ασφαλής χρήση του Diovan.

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση του Diovan 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 του Diovan σε ασθενείς που υποβλήθηκαν προσφάτως σε μεταμόσχευση νεφρού.

#### Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με το Diovan, επειδή το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης 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 (ΑΙΙΡΑ) δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΙΡΑ 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 του Diovan 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)

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά της υπότασης, της υπερκαλιαμίας και της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μπορεί να αυξηθεί όταν το Diovan χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ΜΕΑ. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός βήτα-αποκλειστή, και του Diovan δεν έχει δείξει κάποιο κλινικό όφελος (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτός ο συνδυασμός φαίνεται ότι 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 Diovan 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-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ έχει συσχετισθεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική αζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο. Καθώς η βαλσαρτάνη είναι ένα αποκλειστής των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η χρήση του Diovan μπορεί να συσχετισθεί με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Οι αναστολείς ΜΕΑ 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 ΜΕΑ. Το Diovan θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν αγγειοοίδημα και δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8).

#### 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 Diovan μπορεί να συσχετιστεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης 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 ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

### 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 δεν 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.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Όπως στους ενηλίκους, το Diovan 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 Diovan 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 AYA, AMEA, ή αλίσκιρένη

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

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 των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και των ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής

λειτουργίας και αύξησης του καλίου του ορού. Επομένως, συνιστάται να γίνεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας καθώς και επαρκής ενυδάτωση 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, φουροσεμίδα, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γκλιβενκλαμίδα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην υπέρταση σε παιδιά και εφήβους, σε περιπτώσεις στις οποίες είναι συχνές υποκείμενες νεφρικές ανωμαλίες, συνιστάται προσοχή με την σύγχρονη 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 (ΑΙΡΑ) δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση ΑΙΡΑ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης έπειτα από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν έχουν καταλήξει σε τελικά συμπεράσματα, 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, 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 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).

#### Θηλασμός

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά το θηλασμό, το Diovan 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 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 φαρμάκου (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.

#### **Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου 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 ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου 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, υπονατριαιμία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Όχι συχνές	Τλιγγος
<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	Αγγειοίδημα, 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 (κάθε μία από αυτές τις μελέτες ακολουθείται από μία επέκταση της περιόδου ή από άλλη μελέτη) και ανοικτές μελέτες. Σε αυτές τις μελέτες εντάχθηκαν 771 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως μικρότεροι των 18 ετών με ή χωρίς χρόνια νεφρική νόσο (XNN), εκ των οποίων οι 560 ασθενείς έλαβαν βαλσαρτάνη. Με την εξαίρεση των μεμονωμένων γαστρεντερικών διαταραχών (όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος) και της ζάλης, 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 μικρότεροι των 18 ετών και εκείνο που αναφέρθηκε στο παρελθόν για ενήλικους 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 Diovan μέχρι ένα έτος.

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.

Η αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης σε παιδιά ηλικίας από 1 έως κάτω των 6 ετών έχει αξιολογηθεί σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές κλινικές μελέτες (για καθεμία ακολουθεί περίοδος επέκτασης). Στην πρώτη μελέτη σε 90 παιδιά ηλικίας από 1 έως κάτω των 6 ετών, η οποία ακολουθήθηκε από μία ανοικτή επέκταση ενός έτους, παρατηρήθηκαν δύο θάνατοι και μεμονωμένες περιπτώσεις σημαντικών αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών. Αυτές οι περιπτώσεις εμφανίστηκαν σε πληθυσμό που είχε σημαντικές συννοσηρότητες. Δεν έχει διαπιστωθεί αιτιώδης σχέση με το Diovan. Στις δύο μετέπειτα μελέτες στις οποίες τυχαιοποιήθηκαν 202 παιδιά ηλικίας 1 έως κάτω των 6 ετών, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις ηπατικής τρανσαμινάσης ή θάνατος με τη θεραπεία με βαλσαρτάνη.

Σε μια μελέτη συγκεντρωτικής ανάλυσης των δύο μετέπειτα μελετών σε 202 υπερτασικά παιδιά (ηλικίας 1 έως κάτω των 6 ετών), όλοι οι ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία βαλσαρτάνης στις διπλά τυφλές περιόδους (εξαιρουμένης της περιόδου αφαίρεσης του εικονικού φαρμάκου). Από αυτούς, 186 ασθενείς συνέχισαν είτε σε μελέτη επέκτασης είτε σε ανοικτή περίοδο. Από τους 202 ασθενείς, 33 (16,3%) είχαν ΧΝΝ (αρχική eGFR <90 ml/min). Κατά την περίοδο της διπλά τυφλής μελέτης, δύο ασθενείς (1%) διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας και σε ανοικτή περίοδο ή την περίοδο επέκτασης τέσσερις ασθενείς (2,1%) διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. Στη διπλά τυφλή περίοδο, 13 (7,0%) των ασθενών εμφάνισαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια (ADR). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έμετος n=3 (1,6%) και διάρροια n=2 (1,1%). Υπήρξε μία ανεπιθύμητη ενέργεια (διάρροια) στην ομάδα με ΧΝΝ. Στην ανοικτή περίοδο, 5,4% των ασθενών (10/186) είχαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν μειωμένη όρεξη, η οποία αναφέρθηκε από δύο ασθενείς (1,1%). Σε αμφοτέρες την περίοδο διπλά τυφλής μελέτης και στις ανοικτές περιόδους, αναφέρθηκε υπερκαλιαιμία για έναν ασθενή σε κάθε περίοδο. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις υπότασης ή ζάλης είτε σε περιόδους διπλά τυφλής μελέτης είτε σε ανοικτές περιόδους.

Η υπερκαλιαιμία παρατηρήθηκε συχνότερα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 1 έως κάτω των 18 ετών με υποκείμενη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας μπορεί να είναι υψηλότερος σε παιδιά ηλικίας 1 έως 5 ετών σε σχέση με παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 18 ετών.

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	Τιγγος
<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	Εξασθένηση, 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 Dionea 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 υποτύπο AT<sub>1</sub> 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 AT<sub>1</sub> με τη βαλσαρτάνη μπορεί να διεγείρουν τον μη αποκλεισμένο υποδοχέα AT<sub>2</sub> ο οποίος εμφανίζεται να αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT<sub>1</sub>. Η

βαλσαρτάνη δεν εμφανίζει καμιά μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT<sub>1</sub> και έχει πολύ μεγαλύτερη χημική συγγένεια (περίπου 20.000 φορές) για τον υποδοχέα AT<sub>1</sub> από ό,τι για τον υποδοχέα AT<sub>2</sub>. Η βαλσαρτάνη δεν συνδέεται 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 κιννάση II) που μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II και αποδομεί τη βραδυκίνη. Καθώς δεν υπάρχει επίδραση στο ΜΕΑ και ενίσχυση της βραδυκίνης ή της ουσίας P, οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II είναι απίθανο να σχετίζονται με το βήχα. Σε κλινικές δοκιμές, όπου η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα του ΜΕΑ, η συχνότητα εμφάνισης του ξηρού βήχα ήταν σημαντικά μικρότερη ( $p < 0,05$ ) σε ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαλσαρτάνη από ότι 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 και 320 mg)

Η χορήγηση του Diovan 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 δόσολογίας, 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 υδροχλωροθειαζίδιο, επιτυγχάνεται σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Η απότομη διακοπή του Diovan 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 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 40 mg, 80 mg και 160 mg)

Η μελέτη VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυεθνική, διπλά-τυφλή μελέτη σε 14.703 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σημεία, συμπτώματα ή ακτινολογικές ενδείξεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή/και ενδείξεις συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας (που εκδηλώνεται ως κλάσμα εξώθησης  $\leq 40\%$  στην κοιλιογραφία με ραδιονουκλεοτίδιο ή  $\leq 35\%$  στο ηχοκαρδιογράφημα ή στην κοιλιακή αγγειογραφία αντίθεσης). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διάστημα 12 ωρών έως 10 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων του εμφράγματος 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 καρδιαγγειακής αιτιολογίας και στη μείωση της θνησιμότητας καρδιαγγειακής 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 καρδιαγγειακής αιτιολογίας και τη νοσηρότητα όταν χορηγήθηκαν β-αποκλειστές μαζί με το συνδυασμό βαλσαρτάνης + καπτοπρίλης, βαλσαρτάνη μόνο ή καπτοπρίλη μόνο. Ανεξάρτητα από την ομάδα φαρμάκου της μελέτης, η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με β-αποκλειστή, γεγονός που υποδεικνύει ότι το προταθέν όφελος από τους β-αποκλειστές στον πληθυσμό αυτό διατηρήθηκε και στη δοκιμή αυτή.

#### Καρδιακή ανεπάρκεια (μόνο για τα 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/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 Diovan 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 ινотρόπων 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 την αρχική μέτρηση έως το τελικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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

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

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης 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 ένας 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 αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης 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 αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης 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 αλισκιρένης 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 αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

### Υπέρταση

Η αντιυπερτασική δράση της βαλσαρτάνης έχει αξιολογηθεί σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές κλινικές μελέτες σε 561 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως μικρότεροι των 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 μικρότεροι των 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 mmHg) (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 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 τρεις κλινικές μελέτες σε 291 ασθενείς ηλικίας 1 έως 5 ετών. Σε αυτές τις μελέτες δεν εντάχθηκαν παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Στην πρώτη μελέτη των 90 ασθενών δεν ήταν δυνατό να καταδειχθεί ανταπόκριση στη δόση. αντίθετα στη δεύτερη μελέτη των 75 ασθενών, υψηλότερες δόσεις βαλσαρτάνης συσχετίστηκαν με μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης.

Η τρίτη μελέτη ήταν 6 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, για να αξιολογηθεί η τάση ανταπόκρισης στη δόση της βαλσαρτάνης σε 126 παιδιά ηλικίας 1 έως 5 ετών με υπέρταση, με ή χωρίς ΧΝΝ τυχαιοποιημένη είτε σε 0.25 mg/kg είτε σε 4 mg/kg σωματικού βάρους. Στο τελικό σημείο, η μείωση του λόγου Μέση συστολική πίεση (MSBP)/Μέση διαστολική πίεση (MDBP) με βαλσαρτάνη 4.0 mg/kg σε σχέση με τα 0.25 mg/kg ήταν 8.5/6.8 mmHg και 4.1/0.3 mmHg, αντίστοιχα. ( $p=0.0157/p<0.0001$ ).

Παρόμοια, η υποομάδα με ΧΝΝ έδειξε επίσης μειώσεις του λόγου (MSBP)/(MDBP) με βαλσαρτάνη 4.0mg/kg σε σύγκριση με 0.25mg/kg (9.2/6.5 mmHg vs 1.2/+1.3 mmHg).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων παραιτήθηκε της υποχρέωσης υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με Diovan 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. Η συστηματική έκθεση και η μέγιστη συγκέντρωση βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 1.7-2.2 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα δισκία.

Οι τροφές μειώνουν την έκθεση (όπως μετριέται από την AUC) στη βαλσαρτάνη κατά περίπου 40% και τις μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) 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, δεν 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.

### Αποβολή:

Η βαλσαρτάνη εμφανίζει πολυεκτητική φθίνουσα κινητική ( $t_{1/2\alpha} < 1$  ώρα και  $t_{1/2\beta}$  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 40 mg, 80 mg και 160 mg):

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

Ειδικό πληθυσμό

Ηλικιωμένοι

Κάπως υψηλότερη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη παρατηρήθηκε σε ορισμένα ηλικιωμένα άτομα από 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 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. Το Diovan δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή 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 (βλ. Απορρόφηση στην παράγραφο 5.2).

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 δεν 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 περυγίου 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:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Κροσποβιδόνη (Τύπος Α)  
Πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη:

40 mg  
Υπρομελλόζη  
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Ερυθρό σιδήρου οξείδιο (E 172)  
Κίτρινο σιδήρου οξείδιο (E 172)  
Μαύρο σιδήρου οξείδιο (E 172)

80 mg  
Υπρομελλόζη  
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Ερυθρό σιδήρου οξείδιο (E 172)  
Κίτρινο σιδήρου οξείδιο (E 172)

160 mg  
Υπρομελλόζη  
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Ερυθρό σιδήρου οξείδιο (E 172)  
Κίτρινο σιδήρου οξείδιο (E 172)  
Μαύρο σιδήρου οξείδιο (E 172)

320 mg  
Υπρομελλόζη  
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Ερυθρό σιδήρου οξείδιο (E 172)  
Κίτρινο σιδήρου οξείδιο (E 172)  
Μαύρο σιδήρου οξείδιο (E 172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

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

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

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

Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αμοιβαία διαδικασία:

Blisters από PVC/PE/PVDC/Alu ή PVC/PVDC/Alu

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

Ημερολογιακά Blisters από PVC/PE/PVDC/Alu ή PVC/PVDC/Alu

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 28, 56, 98, 280 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάτρητο blister, μονάδων δόσης από PVC/PE/PVDC/Alu ή PVC/PVDC/Alu

Μεγέθη συσκευασίας : 56x1, 98x1, 280x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά:

Ημερολογιακά Blisters από PVC/PE/PVDC/Alu ή PVC/PVDC/Alu

Μεγέθη συσκευασίας: 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

NOVARTIS (Hellas) A.E.B.E.  
12ο χλμ.Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
144 51 ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

40 mg: 89575/18-12-12  
80 mg: 89577/18-12-12  
160 mg: 89576/18-12-12  
320 mg: 89574/18-12-2012

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

29-1-2004 / 11-6-2007

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**