

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VALSABEN PLUS 80 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
VALSABEN PLUS 160 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
VALSABEN PLUS 160 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
VALSABEN PLUS 320 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
VALSABEN PLUS 320 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.

Ο σταθερός συνδυασμός του VALSABEN PLUS ενδείκνυται για ασθενείς στους οποίους δεν είναι ικανοποιητικός ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του VALSABEN PLUS είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο την ημέρα. Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να ακολουθείται τιτλοποίηση των μεμονωμένων συστατικών προς την υψηλότερη δόση ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος για υπόταση και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Όταν κλινικά χρειάζεται μπορεί να συστηθεί η απ' ευθείας αλλαγή από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι ικανοποιητικός ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη, με την προϋπόθεση ότι ακολουθείται η συνιστώμενη δόση που παρέχεται από την τιτλοποίηση των μεμονωμένων συστατικών.

Η κλινική ανταπόκριση του VALSABEN PLUS θα πρέπει να αξιολογείται μετά την έναρξη της θεραπείας και εάν η αρτηριακή πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη, η δόση μπορεί να αυξηθεί αυξάνοντας οποιοδήποτε από τα συστατικά μέχρι τη μέγιστη δόση του VALSABEN PLUS 320 mg/25 mg.

Η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων.

Στους περισσότερους ασθενείς, η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία 4-8 εβδομάδων. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την τιτλοποίηση της δόσης.

Εάν δεν παρατηρηθεί επιπλέον αποτέλεσμα με το VALSABEN PLUS 320 mg/25 mg μετά από 8 εβδομάδες, τότε μπορεί να προστεθεί μία επιπλέον αντιυπερτασική θεραπεία ή να συστηθεί κάποιο άλλο αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Το VALSABEN PLUS μπορεί να λαμβάνεται ανεξαρτήτως γευμάτων και πρέπει να χορηγείται με νερό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) ≥ 30 ml/min). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το VALSABEN PLUS αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min) και ανουρία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω της βαλσαρτάνης το VALSABEN PLUS αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή με χολική κίρρωση και χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικοί ασθενείς

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

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε άλλα σουλφοναμιδικά παράγωγα φαρμακευτικών προϊόντων ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.6).
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, χολική κίρρωση και χολόσταση.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), ανουρία
- Ανθιστάμενη στη θεραπεία υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπερασβεστιαίμια και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

Η ταυτόχρονη χρήση του VALSABEN PLUS με προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μεταβολές ηλεκτρολυτών του ορού

Βαλσαρτάνη

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.

Υδροχλωροθειαζίδη

Κατά τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, έχει αναφερθεί υποκαλιαιμία. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού. Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, έχει συσχετισθεί με υπονατριαιμία και υποχλωραιμική αλκάλωση. Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, αυξάνουν την αποβολή μαγνησίου στα ούρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησισαίμια. Η αποβολή ασβεστίου μειώνεται με τα θειαζιδικά διουρητικά. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαίμια. Όπως για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Ασθενείς με υπο-ογκαιμία ή/και υπονατριαιμία

Ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών.

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία ή/και υπο-ογκαιμία, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να παρουσιασθεί συμπτωματική υπόταση μετά από την έναρξη της θεραπείας με το VALSABEN PLUS. Η υπονατριαιμία ή/και η υπο-ογκαιμία πρέπει να αναταχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με το VALSABEN PLUS.

Ασθενείς με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλες καταστάσεις που προκαλούν διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική άζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή και θάνατο. Η αξιολόγηση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Η χρήση του VALSABEN PLUS σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί.

Έτσι, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης η χρήση του VALSABEN PLUS μπορεί επιπλέον να συσχετισθεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Το VALSABEN PLUS δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Το VALSABEN PLUS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού, λόγω του ότι η ουρία του αίματος και η κρεατινίνη ορού μπορεί να αυξηθούν σε αυτούς τους ασθενείς.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με το VALSABEN PLUS 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)

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/ min (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου του ορού, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος όταν το VALSABEN PLUS χορηγείται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Μεταμόσχευση νεφρού

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια χωρίς χολόσταση, το VALSABEN PLUS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, καθώς μικρές αλλαγές των υγρών και του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν ηπατικό κώμα.

Ιστορικό αγγειοοιδήματος

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

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Λοιπές μεταβολικές διαταραχές

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η σημαντική υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη υποκείμενου υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Φωτοευαισθησία

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

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγιοτενσίνης II (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 αλλάξουν 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).

Γενικά

Πρέπει να δίδετε προσοχή σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενη υπερευαισθησία σε άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων τύπου II της αγγειοτενσίνης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μία σουλφοναμίδα, έχει συσχετιστεί με μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση η οποία έχει ως αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μείωσης της οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και εμφανίζονται, κατά κανόνα, μέσα σε λίγες ώρες έως μία εβδομάδα από την έναρξη των φαρμάκων. Το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, για το οποίο δεν λαμβάνεται θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης.

Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν ταχύτερα. Άμεση ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδα ή πενικιλίνη.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS) 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.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιεσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με βαλσαρτάνη και με υδροχλωροθειαζίδη

Η παράλληλη χορήγηση δεν συνιστάται

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου του ορού και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης. Καθώς η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τις θειαζίδες, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί πιθανώς να αυξηθεί περισσότερο με το VALSABEN PLUS. Εάν ο συνδυασμός αποδειχτεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Χρειάζεται προσοχή με την παράλληλη χρήση

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Το VALSABEN PLUS μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων (π.χ. γουανεθιδίνη, μεθυλντόπα, αγγειοδιασταλτικά, AMEA, ΑΥΑ, β αποκλειστές, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου και ΑΑΡ).

Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)

Η δράση των αμινών που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση μπορεί να μειωθεί. Η κλινική σημασία αυτής της δράσης δεν είναι γνωστή και δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

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

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να εξασθενίσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II και της υδροχλωροθειαζίδης, όταν χορηγούνται παραλλήλως. Επιπλέον, η παράλληλη χρήση του VALSABEN PLUS με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αύξηση του καλίου στον ορό. Επομένως, συνιστάται να γίνεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας καθώς και επαρκή ενυδάτωση των ασθενών.

Άλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη βαλσαρτάνη

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

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 αλίσκινης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης 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).

Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται

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.

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 την συστηματική έκθεση στην βαλσαρτάνη. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την έναρξη ή τον τερματισμό θεραπείας με συγχορήγηση τέτοιων φαρμάκων.

Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση

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, γκλινβενκλαμίδη. Η διγοξίνη και η ινδομεθακίνη μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την υδροχλωροθειαζίδη, ένα από τα συστατικά του VALSABEN PLUS (βλέπε αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη).

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη

Ταυτόχρονη χορήγηση για την οποία απαιτείται προσοχή

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου στον ορό.

Η υποκαλιαιμική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση καλιουρητικών διουρητικών, κορτικοστεροειδών, υπακτικών, ACTH, αμφοτερικίνης, καρβενοξολόνης, πενικιλίνης G, σαλικυλικού οξέος και παραγώγων.

Εάν πρόκειται να χορηγηθούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα με το συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης – βαλσαρτάνης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes)

Εξαιτίας του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), ιδιαίτερα Αντιαρρυθμικά Τάξης Ia και Τάξης III και ορισμένα αντιψυχωσικά.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα νατρίου στον ορό

Η υπονατρίαμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενισχυθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, κλπ. Συνιστάται προσοχή στη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

Γλυκοσίδες δακτυλίδας

Οι επαγόμενες από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία μπορεί να παρουσιαστούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες που ευνοούν την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίδα καρδιακών αρρυθμιών (βλ. Παράγραφο 4.4).

Άλατα ασβεστίου και βιταμίνη D

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου στον ορό. Ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με άλατα ασβεστίου μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερκαλιαιμία (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, κακοήθεια ή καταστάσεις επαγόμενες από βιταμίνη D) αυξάνοντας τη σωληναριακή επαναπορρόφηση του ασβεστίου.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες (λαμβάνόμενοι από το στόμα παράγοντες και ινσουλίνη)

Οι θειαζίδη μπορεί να μεταβάλλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος. Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγει η λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με υδροχλωροθειαζίδη.

B-αναστολείς και διαζοξίδη

Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αναστολείς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική δράση της διαζοξίδης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινοπυραζόνη και αλλοπουρινόλη)

Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρικών φαρμάκων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί μία αύξηση της προβενεσίδης ή της σουλφινοπυραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την κινητικότητα του στομάχου

Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί με αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη), προφανώς λόγω της αύξησης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντίθετα, προκινητικά φάρμακα, όπως η σισαπρίδη, μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικών διουρητικών.

Αμανταδίνη

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

Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων

Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό μπορεί να έχει ως συνέπεια τον περιορισμό των θεραπευτικών δράσεων των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, η εναλλαγή της δόσης υδροχλωροθειαζίδης και ρητίνης έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδη να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών ενδέχεται να ελαχιστοποιήσει την αλληλεπίδραση.

Κυτταροτοξικοί παράγοντες

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωφαμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

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

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των χαλαρωτικών των σκελετικών μυών όπως των παραγώγων του κουραρίου.

Κυκλοσπορίνη

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

Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά

Ταυτόχρονη χορήγηση των θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες, οι οποίες έχουν επίσης επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (π.χ. μειώνοντας τη συμπαθητική δράση του κεντρικού νευρικού συστήματος ή με απευθείας αγγειοδιασταλτική δράση) ενδέχεται να εμφανίσει ορθοστατική υπόταση.

Μεθυλντόπα

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλη θεραπεία με μεθυλντόπα και υδροχλωροθειαζίδη.

Μεθυλντόπα

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με μεθυλντόπα και υδροχλωροθειαζίδη.

Σκιαγραφικό μέσο ιωδίου

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Βαλσαρτάνη

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγιοτενσίνης 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 αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτασίνης II ΑΙΡΑ, παρόμοιοι κίνδυνοι ενδέχεται να υπάρχουν για αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡΑ θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΙΡΑ 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, υπερκαλιαμία) (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση που η έκθεση σε ΑΙΡΑ 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 ΑΙΡΑ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της κύησης, ειδικά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να διακινδυνεύει την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και βρεφικές επιδράσεις όπως ίκτερος, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοκυτοπενία.

Θηλασμός

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά το θηλασμό. Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως η χρήση του VALSABEN PLUS κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εναλλακτικές θεραπείες με πιο καθιερωμένα προφίλ ασφαλείας κατά το θηλασμό είναι προτιμότερες, ειδικά κατά το θηλασμό ενός νεογννήτου ή πρόωρου βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε κλινικές μελέτες και εργαστηριακά ευρήματα και παρουσιάζονται συχνότερα με βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη σε σχέση με εικονικό φάρμακο και μεμονωμένες αναφορές μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου παρουσιάζονται παρακάτω ανάλογα με την κατηγορία συστήματος οργάνων. Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι παρουσιάζονται με κάθε συστατικό όταν χορηγείται μεμονωμένα, αλλά που δεν έχουν διαπιστωθεί σε κλινικές μελέτες, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη θεραπεία με βαλσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητά τους και οι συχνότερες αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο πρότυπο κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$); συχνές ($\geq 1/10$ 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 (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με βαλσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές Αφυδάτωση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες Ζάλη

Όχι συχνές Παραισθησία

Μη γνωστές Συγκοπή

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές Θολή όραση

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές Εμβοές

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές Υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές Βήχας

Μη γνωστές Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ σπάνιες Διάρροια

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές Μυαλγία

Πολύ σπάνιες Αρθραλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές Κόπωση

Έρευνες

Μη γνωστές Αυξημένο ουρικό οξύ του ορού. Αυξημένη χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού, Υποκαλιαιμία, Υπονατριάιμία, Αύξηση ουρίας αίματος, Ουδετεροπενία

Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα μεμονωμένα συστατικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να είναι πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις και με το VALSABEN PLUS, ακόμη κι εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ή κατά την περίοδο κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Πίνακας 2: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με βαλσαρτάνη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστές	Μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση αιματοκρίτη, θρομβοκυτταροπενία
------------	--

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές	Λοιπές αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης ορονοσίας
------------	--

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές	Αύξηση καλίου ορού, υπονατριαιμία
------------	-----------------------------------

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές	Ίλιγγος
------------	---------

Αγγειακές διαταραχές

Μη γνωστές	Αγγείτιδα
------------	-----------

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος
------------	----------------

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη γνωστές	Αύξηση των τιμών της ηπατικής λειτουργίας
------------	---

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές	Αγγειοίδημα, Πομφολυγώδης δερματίτιδα, εξάνθημα, κνησμός
------------	--

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων

Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια
------------	--------------------

Πίνακας 3: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις σε σχέσεις με εκείνες που χορηγούνται με το VALSABEN PLUS. Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Μη γνωστές	Μη μελανωτικός καρκίνος του δέρματος* (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)
------------	---

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες	Θρομβοκυτταροπενία, ενίοτε με πορφύρα
Πολύ σπάνιες	Ακοκκιοκυττάρωση, λευκοπενία, αιμολυτική αναιμία, καταστολή μυελού των οστών
Μη γνωστές	Απλαστική αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
--------------	-----------------------------

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία, αύξηση λιπιδίων αίματος (κυρίως σε υψηλές δόσεις)
-------------	---

Συχνές	Υπονατριαιμία, υπομαγνησισαιμία, υπερουριχαιμία
--------	---

Σπάνιες	Υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, γλυκοζουρία και επιδείνωση της μεταβολικής κατάστασης του διαβήτη
Πολύ σπάνιες	Αλκάλωση υποχλωραιμική

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σπάνιες	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
---------	---------------------------------

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες

Κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες

Οπτική διαταραχή

Μη γνωστές

Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες

Καρδιακές αρρυθμίες

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές

Ορθοστατική υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες

Αναπνευστική δυσχέρεια, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας και πνευμονικού οιδήματος

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές

Απώλεια όρεξης, ήπια ναυτία και έμετος

Σπάνιες

Δυσκοιλιότητα, γαστρεντερική δυσφορία, διάρροια

Πολύ σπάνιες

Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες

Ενδοηπατική χολόσταση ή ίκτερος

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές

Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές

Κνίδωση και λοιπές μορφές εξανθήματος

Σπάνιες

Φωτοευαισθησία

Πολύ σπάνιες

Νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, δερματικές αντιδράσεις ομοιάζουσες με ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους λύκου

Μη γνωστές

Πολύμορφο ερύθημα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστές

Πυρεξία, εξασθένηση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος

και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστές

Μυικοί σπασμοί

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές

Ανικανότητα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

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 συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Εθνικός Οργανισμός 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 βαλσαρτάνη μπορεί να καταλήξει σε αξιοσημείωτη υπόταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης, κυκλοφορική κατέρρευση ή/και καταπληξία. Επιπροσθέτως, μπορεί να εμφανιστούν τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα λόγω υπερδοσολογίας του συστατικού της υδροχλωροθειαζίδης: ναυτία, υπνηλία, υποογκαιμία και διαταραχές των ηλεκτρολυτών που συσχετίζονται με καρδιακές αρρυθμίες και μυϊκούς σπασμούς.

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 ταχεία αναπλήρωση αλάτος και όγκου ύδατος.

Η βαλσαρτάνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση λόγω της ισχυρής της συμπεριφοράς σύνδεσης με το πλάσμα, ενώ η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης θα επιτευχθεί με διύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II και διουρητικά, βαλσαρτάνη και διουρητικά, κωδικός ATC: C09DA03.

Βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Σε μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με υδροχλωροθειαζίδη 12.5 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80/12.5 mg (14.9/11.93 mmHg) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδη 12.5 mg (5.2/2.9 mmHg) και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (6.8/5.7 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη 80/12.5 mg (60%) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδη 12.5 mg (25%) και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (27%).

Σε μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 80 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80/12.5 mg (9.8/8.2 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 80 mg (3.9/5.1 mmHg) και βαλσαρτάνη 160 mg (6.5/6.2 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη 80/12.5 mg (51%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 80 mg (36%) και βαλσαρτάνη 160 mg (37%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά

μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80/12.5 mg (16.5/11.8 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (1.9/4.1 mmHg) και την υδροχλωροθειαζίδα 12.5 mg (7.3/7.2 mmHg) και τη βαλσαρτάνη 80 mg (8.8/8.6 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 80/12.5 mg (64%) σε σχέση με εικονικό φάρμακο (29%) και υδροχλωροθειαζίδα (41%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με υδροχλωροθειαζίδα 12.5 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12.5 mg (12.4/7.5 mmHg) σε σχέση με την υδροχλωροθειαζίδα 25 mg (5.6/2.1 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (ΑΠ < 140/90 mmHg ή μείωση της συστολικής ΑΠ ≥ 20 mmHg ή μείωση της διαστολικής ΑΠ ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 160/12.5 mg (50%) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδα 25 mg (25%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 160 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/25 mg (14.6/11.9 mmHg) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 160/12.5 mg (12.4/10.4 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 160 mg (8.7/8.8 mmHg). Η διαφορά των μειώσεων της ΑΠ ανάμεσα στις δόσεις 160/25 mg και 160/12.5 mg επίσης πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ΑΠ ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 160/25 mg (68%), 160/12.5 mg (62%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 160 mg (49%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12.5 mg (17.8/13.5 mmHg) και 160/25 mg (22.5/15.3 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (1.9/4.1 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλ. υδροχλωροθειαζίδα 12.5 mg (7.3/7.2 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδα 25 mg (12.7/9.3 mmHg) και την βαλσαρτάνη 160 mg (12.1/9.4 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ΑΠ ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 160/25 mg (81%), και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 160/12.5 mg (76%) σε σχέση με εικονικό φάρμακο 25 mg (54%) και βαλσαρτάνη 160 mg (59%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με υδροχλωροθειαζίδα 12.5 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12.5 mg (12.4/7.5 mmHg) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδα 25 mg (5.6/2.1 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 140/90 mmHg ή μείωση ΑΠ ≥ 20 mmHg, μείωση της διαστολικής ΑΠ ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 160/25 mg (81%), και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 160/12.5 mg (50%) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδα 25 mg (25%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 160 mg, παρατηρήθηκαν μειώσεις σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12.5 mg (14.6/11.9 mmHg) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 160/12.5 mg (12.4/10.4 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 160 mg (8.7/8.8 mmHg). Η διαφορά των μειώσεων της ΑΠ ανάμεσα στις δόσεις 160/25 mg και

160/12.5 mg πέτυχε επίσης στατιστική σημαντικότητα. Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ΑΠ $\geq$ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη 160/25 mg (68%), 160/12.5 mg (62%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 160 mg (49%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12.5 mg (17.8/13.5 mmHg) και 160/25 mg (22.5/15.3 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (1.9/4.1 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12.5 mg (7.3/7.2 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (12.7/9.3 mmHg) και την βαλσαρτάνη 160 mg (12.1/9.4 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ΑΠ $\geq$ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/25 mg (81%), και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/12.5 mg (76%) σε σχέση με εικονικό φάρμακο 25 mg (54%) και βαλσαρτάνη 160 mg (59%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 320 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320/25 mg (15.4/9.7 mmHg) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/12.5 mg (13.6/10.4 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 320 mg (6.1/5.8 mmHg).

Η διαφορά των μειώσεων της ΑΠ ανάμεσα στις δόσεις 320/25 mg και 160/12.5 mg πέτυχε επίσης στατιστική σημαντικότητα. Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ΑΠ $\geq$ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη 320/25 mg (75%), 320/12.5 mg (69%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 320 mg (53%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320/12.5 mg (21.7/15.0 mmHg) και 320/25 mg (24.7/16.6 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (7.0/5.9 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12.5 mg (11.1/9.0 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (14.5/10.8 mmHg) και την βαλσαρτάνη 320 mg (13.7/11.3 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ΑΠ $\geq$ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/25 mg (85%), και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/12.5 mg (83%) σε σχέση με εικονικό φάρμακο 25 mg (45%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12.5 mg (60%), υδροχλωροθειαζίδη 25 mg και βαλσαρτάνη 320 mg (69%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 320 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320/25 mg (15.4/10.4 mmHg) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/12.5 mg (13.6/9.7 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 320 mg (6.1/5.8 mmHg). Η διαφορά των μειώσεων της ΑΠ ανάμεσα στις δόσεις 320/25 mg και 320/12.5 mg πέτυχε επίσης στατιστική σημαντικότητα. Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ΑΠ $\geq$ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη 320/25 mg (75%), 320/12.5 mg (69%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 320 mg (53%).

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά

μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320/12.5 mg (21.7/15.0 mmHg) και 320/25 mg (24.7/16.6 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (7.0/5.9 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12.5 mg (11.1/9.0 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (14.5/10.8 mmHg) και την βαλσαρτάνη 320 mg (13.7/11.3 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ΑΠ $\geq$ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/25 mg (85%), και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/12.5 mg (83%) σε σχέση με εικονικό φάρμακο 25 mg (45%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12.5 mg (60%), υδροχλωροθειαζίδη 25 mg και βαλσαρτάνη 320 mg (69%).

Μειώσεις του καλίου ορού που εξαρτώνται από τη δόση, παρουσιάστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με βαλσαρτάνη + υδροχλωροθειαζίδη. Μείωση του καλίου του ορού παρουσιάστηκε συχνότερα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε υδροχλωροθειαζίδη 25 mg σε σχέση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, η επίδραση μείωσης του καλίου από την υδροχλωροθειαζίδη μετριαστική από την καλιοσυντηρητική επίδραση της βαλσαρτάνης.

Οι ευεργετικές επιδράσεις της βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα είναι αυτή τη στιγμή άγνωστες. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Βαλσαρτάνη

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

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

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 την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης με οποιαδήποτε δόση επιτυγχάνεται γενικά μέσα σε 2-4 εβδομάδες 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 της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα (UAE) με βαλσαρτάνη (8-160 mg μία φορά την ημέρα) έναντι αμλοδιπίνης (5-10 mg μία φορά την ημέρα), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία: 58 χρόνια, 265 άντρες) με 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.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

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

Υδροχλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στο άπω νεφρικό ελικοειδές σωληνάριο. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοίο ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς NaCl στο άπω ελικοειδές σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδών είναι μέσω της αναστολής του συμμεταφορέας Na^+Cl^- ίσως με τον ανταγωνισμό για το σημείο Cl^- , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ίσο βαθμό κατά προσέγγιση και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος, με συνακόλουθες αυξήσεις της δράσης της ρενίνης στο πλάσμα, της αποβολής αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου μέσω των ούρων και μείωση του καλίου του ορού. Ο σύνδεσμος ρενίνης-αλδοστερόνης διαμεσολαβείται από την αγγιοτενσίνη II, οπότε με τη συγχορήγηση βαλσαρτάνης, η μείωση του καλίου του ορού είναι λιγότερο προεξάρχουσα σε σχέση με εκείνη που παρατηρείται με μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ($\geq 50,000$ mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25,000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7- 10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται κατά 30% περίπου όταν συγχορηγείται με βαλσαρτάνη. Η κινητική της βαλσαρτάνης δεν επηρεάζεται αισθητά από τη συγχορήγηση υδροχλωροθειαζίδης. Αυτή η παρατηρούμενη αλληλεπίδραση δεν έχει καμία επίδραση στη συνδυασμένη χρήση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, εφόσον ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν δείξει σαφή αντιυπερτασική επίδραση, μεγαλύτερη από εκείνη που αποκτάται όταν χορηγείται μεμονωμένα οποιαδήποτε δραστική ουσία ή εικονικό φάρμακο.

Βαλσαρτάνη

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση βαλσαρτάνης μόνο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για βαλσαρτάνη + υδροχλωροθειαζίδη είναι 23%. Οι τροφές μειώνουν την έκθεση (όπως μετριέται από την AUC) στη βαλσαρτάνη κατά περίπου 40% και τις μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα ($C_{\max}$) 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 νήστεψε. Αυτή η μείωση στην περιοχή συγκεντρώσεων κάτω από την καμπύλη (AUC), ωστόσο, δε συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση στη θεραπευτική δράση, επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης της βαλσαρτάνης έπεται 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 πολυεκθετική φθίνουσα κινητική ($t_{1/2a} < 1$ ώρα και $t_{1/2b}$ περίπου 9 ώρες). Η βαλσαρτάνη απεκκρίνεται στα κόπρανα (περίπου 83% της δόσης) και στα ούρα (περίπου το 13% της δόσης), κυρίως σαν αμετάβλητο φάρμακο. Έπεται από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 2l/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.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία (t_{max} περίπου 2h). Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος. Η επίδραση της λήψης τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υφίσταται, είναι μικρής κλινικής σημασίας. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 4-8 l/kg.

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

Αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται κυρίως ως αμετάβλητο φάρμακο. Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα με χρόνο ημίσειας ζωής κατά μέσο όρο 6 έως 15 ώρες κατά την τελική φάση της αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης κατά την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Περισσότερο από το 95% της απορροφούμενης δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ένωση στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται σε παθητική διήθηση και ενεργή αποβολή στο νεφρικό σωληνάριο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Στη συνιστώμενη δόση VALSABEN PLUS δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-70 ml/min.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, δεν διατίθενται δεδομένα για βαλσαρτάνη + υδροχλωροθειαζίδη. Η βαλσαρτάνη συνδέεται πολύ με την πρωτεΐνη στο πλάσμα και δεν πρόκειται να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση, ενώ η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης θα επιτευχθεί με αιμοκάθαρση.

Στη νεφρική δυσλειτουργία, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και οι τιμές της AUC της υδροχλωροθειαζίδης είναι αυξημένες και ο ρυθμός απέκκρισης από τα ούρα είναι μειωμένος. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, έχει παρατηρηθεί 3 φορές αύξηση της AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8 φορές αύξηση της AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Η υδροχλωροθειαζίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. Παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ήπια ($n=6$) έως μέτρια ($n=5$) ηπατική δυσλειτουργία, η έκθεση στη βαλσαρτάνη αυξήθηκε κατά περίπου 2-φορές σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές.

Δεν διατίθενται δεδομένα για τη χρήση βαλσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Η ηπατοπάθεια δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Το πιθανότερο είναι οι μεταβολές που παρήγαγε ο συνδυασμός στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας να έχουν προκληθεί από το συστατικό της βαλσαρτάνης. Το τοξικολογικά στοχευόμενο όργανο ήταν ο νεφρός και η αντίδραση είναι πιο αισθητή στους πιθήκους marmoset παρά στους αρουραίους. Ο συνδυασμός οδήγησε σε νεφρική βλάβη (νεφροπάθεια με σωληναριακή βασηοφιλία, αυξήσεις της ουρίας στο πλάσμα, της κρεατινίνης στο πλάσμα και του καλίου του ορού, αυξήσεις του όγκου των ούρων και των ηλεκτρολυτών στα ούρα από 30 mg/kg/ημερησίως βαλσαρτάνη + 9 mg/kg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης σε αρουραίους και $10 + 3$ mg/kg/ημέρα σε πιθήκους marmoset), πιθανόν μέσω επιρροής της αιμοδυναμικής των νεφρών. Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν $0,9$ και $3,5$ φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν το $0,3$ και $1,2$ φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². (Οι υπολογισμοί θεωρούν λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημέρα βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης και ασθενής 60 kg.)

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

Στους πιθήκους marmoset, παρατηρήθηκε βλάβη στο γαστρικό βλεννογόνο (από $30 + 9$ mg/kg/η). Ο συνδυασμός οδήγησε ακόμη σε υπερπλασία των προσαγωγών αρτηριδίων στο νεφρό (στα $600 + 188$ mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και από $30 + 9$ mg/kg/ημέρα στους

πιθήκους marmoset). Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,9 και 3,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 18 και 73 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². (Οι υπολογισμοί θεωρούν λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημέρα βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης και ασθενής 60 kg.)

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

VALSABEN PLUS 80 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Vivapur 101), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Avicel PH102), κροσποβιδόνη (Kollidon CL), στεατικό μαγνήσιο (Kemilub EM-F-V).

Επικάλυψη: OPADRY 03F34280 ροζ (υπρομελλόζη 6cP, διοξείδιο του τιτανίου, τάλκης, μακρογόλη/PEG 8000, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου, κόκκινο οξείδιο του σιδήρου).

VALSABEN PLUS 160 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Vivapur 101), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Avicel PH102), κροσποβιδόνη (Kollidon CL), στεατικό μαγνήσιο (Kemilub EM-F-V).

Επικάλυψη: OPADRY 03F25559 κόκκινο (υπρομελλόζη 6cP, διοξείδιο του τιτανίου, τάλκης, μακρογόλη/PEG 8000, κόκκινο οξείδιο του σιδήρου)

VALSABEN PLUS 160 mg+25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Vivapur 101), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Avicel PH102), κροσποβιδόνη (Kollidon CL), στεατικό μαγνήσιο (Kemilub EM-F-V).

Επικάλυψη: OPADRY 03F25560 πορτοκαλί (υπρομελλόζη 6cP, διοξείδιο του τιτανίου, τάλκης, μακρογόλη/PEG 8000, κόκκινο οξείδιο του σιδήρου, μάνυρο οξείδιο του σιδήρου, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου).

VALSABEN PLUS 320 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Vivapur 101), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Avicel PH102), κροσποβιδόνη (Kollidon CL), στεατικό μαγνήσιο (Kemilub EM-F-V).
Επικάλυψη: OPADRY 03F34102 ροζ (υπρομελλόζη 6cP, διοξείδιο του τιτανίου, τάλκης, μακρογόλη/PEG 8000, κόκκινο οξείδιο του σιδήρου).

VALSABEN PLUS 320 mg+25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Vivapur 101), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Avicel PH102), κροσποβιδόνη (Kollidon CL), στεατικό μαγνήσιο (Kemilub EM-F-V).
Επικάλυψη: OPADRY 03F38056 κίτρινο (υπρομελλόζη 6cP, διοξείδιο του τιτανίου, τάλκης, μακρογόλη/PEG 8000, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister διάφανο PCTFE /Vinyl LHD (Aclar VA 1090 LHD[®]) σφραγισμένο με Aluminium 14, 28, 30 και 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

16° χλμ Αθηνών-Λαμίας, 145 64 Κηφισιά
Ελλάδα

Τηλ.: 210 6254630

Fax: 210 6202305

e-mail: bennett@bennett.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

(80+12.5) mg: 35069/11-05-2021

(160+12.5) mg: 34932/11-05-2021

(160+25) mg: 25531/11-05-2021

(320+12.5) mg: 25532/11-05-2021

(320+25) mg: 25533/11-05-2021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

12-07-2013/20-09-2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2022