

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Co-Valsareta 80 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Co-Valsareta 160 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Co-Valsareta 160 mg+25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Co-Valsareta 320 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Co-Valsareta 320 mg+25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Co-Valsareta 80 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Co-Valsareta 160 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Co-Valsareta 160 mg+25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Co-Valsareta 320 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Co-Valsareta 320 mg+25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

	80 mg+12,5 mg g επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	160 mg+12,5 mg g επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	160 mg+25 mg g επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	320 mg+12,5 mg g επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	320 mg+25 mg g επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
λακτόζη	16,27 mg	44,11 mg	32,54 mg	100,70 mg	88,83 mg

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

80 mg+12,5 mg: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα.

160 mg+12,5 mg: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι καφέ κόκκινα, ωοειδή, αμφίκυρτα.

160 mg+25 mg: Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοικτά καφέ, ωοειδή, αμφίκυρτα.

320 mg+12,5 mg: ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

320 mg+25 mg: ανοικτά κίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εγκοπή στη μία πλευρά. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης Co-Valsareta ενδείκνυται για ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με μονοθεραπεία βαλσαρτάνης ή υδροχλωροθειαζίδης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση Co-Valsareta 80 mg+12,5 mg είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μία φορά ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση Co-Valsareta 160 mg+12,5 mg είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μία φορά ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση Co-Valsareta 160 mg+25 mg είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μία φορά ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση Co-Valsareta 320 mg+12,5 mg είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μία φορά ημερησίως.

Η συνιστώμενη δόση Co-Valsareta 320 mg+25 mg είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μία φορά ημερησίως.

Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά. Σε κάθε περίπτωση, η προς τα πάνω τιτλοποίηση των μεμονωμένων συστατικών στην επόμενη δόση πρέπει να παρακολουθείται ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπότασης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Όταν είναι κλινικά κατάλληλο μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της απευθείας μετάβασης από τη μονοθεραπεία στο συνδυασμό σταθερής δόσης σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με μονοθεραπεία βαλσαρτάνης ή υδροχλωροθειαζίδης, με την προϋπόθεση ότι ακολουθείται η συνιστώμενη διαδοχική τιτλοποίηση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών.

Η κλινική απόκριση στο Co-Valsareta πρέπει να αξιολογείται μετά την έναρξη της θεραπείας και αν η αρτηριακή πίεση παραμένει μη ελεγχόμενη, η δόση μπορεί να αυξηθεί αυξάνοντας κάθε ένα από τα συστατικά έως μια μέγιστη δόση βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320 mg+25 mg.

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι ουσιαστικά εμφανές εντός 2 εβδομάδων.

Στους περισσότερους ασθενείς, η μέγιστη δράση παρατηρείται εντός 4 εβδομάδων. Ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς, μπορεί να χρειαστεί θεραπεία διάρκειας 4-8 εβδομάδων. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την τιτλοποίηση της δόσης.

Εάν δεν παρατηρείται κανένα σχετικό επιπρόσθετο αποτέλεσμα με το Co-Valsareta 320 mg+25 mg έπειτα από 8 εβδομάδες, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με ένα επιπρόσθετο ή εναλλακτικό αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Το Co-Valsareta μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή και πρέπει να χορηγείται με νερό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (GFR) \geq 30 ml/min). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Co-Valsareta 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 δόσης της υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω του συστατικού βαλσαρτάνη, το Co-Valsarteta αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή με χολική κίρρωση και χολόσταση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Co-Valsarteta δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι παράγωγα σουλφοναμιδών 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 δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), ανουρία.
- Ανθιστάμενη στη θεραπεία υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπερασβεστιαίμια, και συμπτωματική υπερουριχαιμία.
- Η ταυτόχρονη χρήση Co-Valsarteta με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μεταβολές ηλεκτρολυτών ορού

Βαλσαρτάνη

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

Τα επίπεδα καλίου πρέπει να παρακολουθούνται καταλλήλως.

Υδροχλωροθειαζίδη

Υποκαλιαιμία έχει αναφερθεί κατά τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης. Συνιστάται συχνός έλεγχος του καλίου ορού.

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, έχει σχετισθεί με υπονατριαιμία και υποχλωραιμική αλκάλωση. Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου στα ούρα, που μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την υπομαγνησιαίμια. Η απέκκριση ασβεστίου μειώνεται με τα θειαζιδικά διουρητικά. Αυτό μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιαίμια.

Όπως και με κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, πρέπει να πραγματοποιείται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Ασθενείς με υπονατριαιμία και/ή υποογκαιμία

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

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία και/ή υποογκαιμία όπως αυτοί που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να εμφανισθεί σε σπάνιες περιπτώσεις συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη. Η υπονατριαιμία και/ή υποογκαιμία πρέπει να διορθώνονται πριν την έναρξη της θεραπείας με συνδυασμό βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης.

Ασθενείς με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλες καταστάσεις διέγερσης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς των οποίων 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 συσχετισθεί με ολιγουρία και/ή εξελισσόμενη αζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο. Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει πάντοτε να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Η χρήση του συνδυασμού βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί.

Συνεπώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης η χορήγηση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης μπορεί επίσης να σχετίζεται με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας. Το Co-Valsarteta δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Στένωση των νεφρικών αρτηριών

Το Co-Valsarteta δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή στένωση αρτηρίας σε μονήρες νεφρό, επειδή η ουρία αίματος και η κρεατινίνη ορού μπορεί να αυξηθούν σε αυτούς τους ασθενείς.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Co-Valsarteta καθότι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης τους δεν είναι ενεργοποιημένο.

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με όλους τους άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που πάσχουν από στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, ή από υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια (HOCM).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου, κρεατινίνης και ουρικού οξέος στον ορό όταν το Co-Valsarteta χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει προς το παρόν εμπειρία σχετικά με την ασφαλή χορήγηση του Co-Valsarteta σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση το Co-Valsarteta πρέπει να χορηγείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, καθώς μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κώμα.

Ιστορικό αγγειοοιδήματος

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος του λάρυγγα και της γλωττίδας, που προκαλεί απόφραξη των αεραγωγών και/ή οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του φάρυγγα και/ή της γλώσσας. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς είχαν εμφανίσει παλαιότερα αγγειοοίδημα με άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA. Το Co-Valsarteta πρέπει να διακόπτεται άμεσα σε ασθενείς που εμφανίζουν αγγειοοίδημα, και δεν πρέπει να επαναχορηγείται Co-Valsarteta (βλ. παράγραφο 4.8).

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου κατά τη

χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης.

Άλλες μεταβολικές διαταραχές

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Η σημαντική υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδών πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς αδένου.

Φωτοευαισθησία

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η αντίδραση φωτοευαισθησίας εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εφόσον κριθεί σκόπιμη η επαναχορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προφύλαξη των περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία (UVA).

Κύηση

Η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑΙΙ) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑΙΙ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαγιγνώσκεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑΙΙ πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εάν είναι κατάλληλο, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Γενικά

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει στο παρελθόν υπερευαισθησία σε άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλωθούν σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

Αποκόλληση του χοριοειδούς, οξεία εμφάνιση μυωπίας και δευτερογενούς γλαυκώματος κλειστής γωνίας

Η σουλφοναμίδη ή τα παράγωγα της σουλφοναμίδης μπορεί να προκαλέσουν μια ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση η οποία οδηγεί σε αποκόλληση του χοριοειδούς με βλάβη του οπτικού πεδίου, παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και κατά κανόνα εμφανίζονται εντός ωρών έως εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας που δεν έχει αντιμετωπιστεί με θεραπευτική αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της λήψης του φαρμάκου όσο το δυνατόν ταχύτερα. Εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη ενδεχομένως να χρειαστεί να εξεταστεί η χορήγηση έγκαιρης ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στις σουλφοναμίδες ή στην πενικιλίνη.

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

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Επομένως ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης. Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές

των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν 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 περιπτώσεις έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευσθητοποιός 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 τακτικά το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοδήποτε 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).

Οξεία αναπνευστική τοξικότητα

Πολύ σπάνια σοβαρά περιστατικά οξείας αναπνευστικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Το πνευμονικό οίδημα τυπικά εμφανίζεται εντός λεπτών έως ωρών μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης. Κατά την έναρξη των συμπτωμάτων περιλαμβάνονται δύσπνοια, πυρετός, πνευμονική αλλοίωση και υπόταση. Εάν πιθανολογείται διάγνωση ARDS, το Co-Valsarteta θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως παρουσιάσει ARDS μετά τη λήψη υδροχλωροθειαζίδης.

Το Co-Valsarteta περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με αμφοότερες τη βαλσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδη

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς MEA και θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης. Λόγω έλλειψης εμπειρίας από την ταυτόχρονη χρήση βαλσαρτάνης και λιθίου, ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, συνιστάται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Ταυτόχρονη χρήση κατά την οποία απαιτείται προσοχή

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Ο συνδυασμός βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να αυξήσει τη δράση άλλων παραγόντων με αντιυπερτασικές ιδιότητες (π.χ. γουανεθιδίνη, μεθυλντόπα, αγγειοδιασταλτικά, αναστολείς MEA (ACEI), αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs), β-αποκλειστές, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου και αναστολείς επαναπρόσληψης ντοπαμίνης (DRIs)).

Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)

Πιθανή μειωμένη απόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης είναι αβέβαιη και μη επαρκής για να αποκλεισθεί η χρήση τους.

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

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να εξασθενήσουν την αντιυπερτασική δράση τόσο των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II όσο και της υδροχλωροθειαζίδης όταν χορηγηθούν ταυτόχρονα. Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση Co-Valsarteta με ΜΣΑΦ ενδέχεται να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αύξηση του καλίου του ορού. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας, καθώς και επαρκής ενυδάτωση του ασθενή.

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη βαλσαρτάνη

Διπλός Αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινενης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) συγκριτικά με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο ΣΡΑΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

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

Εάν κρίνεται απαραίτητο να χορηγηθεί φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου σε συνδυασμό με βαλσαρτάνη, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα.

Μεταφορείς

Δεδομένα *in vitro* δεικνύουν ότι η βαλσαρτάνη αποτελεί υπόστρωμα του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1/OATP1B3 και του μεταφορέα ηπατικής εκροής MRP2. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι γνωστή. Η συγχορήγηση αναστολέων του μεταφορέα πρόσληψης (π.χ. ριφαμπικίνης, κυκλοσπορίνης) ή του μεταφορέα εκροής (π.χ. ριτοναβίρης) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη. Να δίνεται η απαραίτητη προσοχή κατά την έναρξη ή λήξη της ταυτόχρονης θεραπείας με τέτοια φάρμακα.

Καμία αλληλεπίδραση

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με βαλσαρτάνη, δεν έχουν διαπιστωθεί αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με βαλσαρτάνη ή οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ουσίες: σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γλιβενκλαμίδη. Η διγοξίνη και η ινδομεθακίνη θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με την ουσία υδροχλωροθειαζίδη του Co-Valsarteta (βλ. αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη).

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη

Ταυτόχρονη χρήση κατά την οποία απαιτείται προσοχή

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο καλίου στον ορό

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

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου

Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν

συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, ιδίως με αντιαρρυθμικά τάξης Ια και τάξης ΙΙΙ και ορισμένα αντιψυχωσικά.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το επίπεδο νατρίου στον ορό

Η υπονατρίαμική δράση των διουρητικών μπορεί να ενταθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων όπως αντικαταθλιπτικών, αντιψυχωσικών, αντιεπιληπτικών, κ.λπ. Ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας

Υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία επαγόμενες από θειαζίδες μπορεί να εμφανισθούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες που ευνοούν την εκδήλωση καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από τη δακτυλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλατα ασβεστίου και βιταμίνη D

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή με άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου στον ορό. Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικού τύπου διουρητικών με άλατα ασβεστίου μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με προδιάθεση για υπερασβεστιαμία (π.χ. με υπερπαραθυρεοειδισμό, κακοήθεια ή σχετιζόμενες με τη βιταμίνη D παθήσεις) μέσω αύξησης της σωληναριακής επαναρρόφησης του ασβεστίου.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες (από στόματος παράγοντες και ινσουλίνη)

Οι θειαζίδες μπορεί να μεταβάλλουν την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Η μετφορμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης που προκαλείται από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια συνδεδεμένη με την υδροχλωροθειαζίδα.

β-αποκλειστές και διαζοξίδη

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη και αλλοπουρινόλη)

Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης των ουρικοζουρικών φαρμάκων καθώς η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Πιθανόν να είναι απαραίτητη αύξηση της δοσολογίας της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Η συγχορήγηση των θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

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

Η βιοδιαθεσιμότητα των διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί από αντιχολινεργικούς παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδίνη), προφανώς λόγω μείωσης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου. Αντιθέτως, αναμένεται ότι οι προκινητικές ουσίες όπως η σισαπρίδη μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των θειαζιδικού τύπου διουρητικών.

Αμανταδίνη

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από την αμανταδίνη.

Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων

Η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μειώνεται από τη χολεστυραμίνη ή την κολεστιπόλη. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποθεραπευτικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών. Ωστόσο, ρυθμίζοντας τη δοσολογία της

υδροχλωροθειαζίδης και της ρητίνης έτσι ώστε η υδροχλωροθειαζίδα να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των ρητινών, δυνητικά θα ελαχιστοποιούσε την αλληλεπίδραση.

Κυτταροτοξικοί παράγοντες

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση κυτταροτοξικών παραγόντων (π.χ. κυκλοφωσφαιμίδη, μεθοτρεξάτη) και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές επιδράσεις τους.

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

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

Κυκλοσπορίνη

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

Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών με ουσίες που επίσης μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. μέσω μείωσης της δραστηριότητας του συμπαθητικού κεντρικού νευρικού συστήματος ή μέσω άμεσης αγγειοδιαστολής) μπορεί να ενισχύσει την ορθοστατική υπόταση.

Μεθυλντόπα

Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με μεθυλντόπα και υδροχλωροθειαζίδα.

Σκιαγραφικά μέσα ιωδίου

Σε περίπτωση αφυδάτωσης που προκαλείται από διουρητικά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα με τη χρήση ιωδιούχων προϊόντων σε υψηλές δόσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Βαλσαρτάνη

<p>Η χρήση των Ανταγωνιστών των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑII) δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ΑΥΑII αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).</p>
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν έχουν οδηγήσει σε σαφή συμπεράσματα. Εντούτοις δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο μικρής αύξησης του κινδύνου. Ενώ δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο με Αναστολείς των Υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑII), μπορεί να υπάρχουν παρόμοιοι κίνδυνοι για αυτήν την κατηγορία φαρμάκων. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με ΑΥΑII θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Σε περίπτωση που διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΥΑII πρέπει να διακόπτεται άμεσα, και εάν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΥΑII κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση,

υπερκαλιαιμία) (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

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

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ΑΥΑΠ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση της υδροχλωροθειαζίδης κατά την εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης η χρήση της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την εμβryo-πλακουντιακή αιμάτωση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές ή νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και θρομβοπενία.

Γαλουχία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά το θηλασμό. Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς η χρήση του Co-Valsareta δεν συνιστάται κατά το θηλασμό. Είναι προτιμότερες εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά το θηλασμό, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητων ή πρόωρων βρεφών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του συνδυασμού βαλσαρτάνης-υδροχλωροθειαζίδης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων και το χειρισμό μηχανημάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να εμφανισθούν περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές και εργαστηριακά ευρήματα που εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα με το συνδυασμό βαλσαρτάνης-υδροχλωροθειαζίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου και σε μεμονωμένες αναφορές μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος. Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται όταν κάθε συστατικό δίνεται μεμονωμένα αλλά οι οποίες δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με τις πιο συχνές να αναφέρονται πρώτα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων 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 Θαμπή όραση

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές Εμβοές

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές Υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές Βήχας

Μη γνωστές Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ σπάνιες Διάρροια

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές Μυαλγία

Πολύ σπάνιες Αρθραλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές Κόπωση

Παρακλινικές εξετάσεις

Μη γνωστές Αυξημένο ουρικό οξύ ορού, Αυξημένη χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού, Υποκαλιαιμία, Υπονατρίαζία, Αύξηση Αζώτου Ουρίας Αίματος, Ουδετεροπενία

Επιπρόσθετες πληροφορίες για τα μεμονωμένα συστατικά

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με κάποιο από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί επίσης να αποτελέσουν δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, ακόμη και εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία.

Πίνακας 2. Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων με βαλσαρτάνη**Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Μη γνωστές Μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση αιματοκρίτη, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές Άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης ορονοσίας

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές Αύξηση του καλίου ορού, υπονατρίαζία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές Τλιγγος

Αγγειακές διαταραχές

Μη γνωστές Αγγειίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού

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 Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνησμός

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές Νεφρική ανεπάρκεια

Πίνακας 3. Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων με υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη συνταγογραφείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνότερα σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που χορηγούνται με το Co-Valsarteta. Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ασθενείς κατά τη μονοθεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

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

Μη γνωστές	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου) ¹
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες	Θρομβοπενία μερικές φορές με πορφύρα
Πολύ σπάνιες	Ακοκκιοκυτταραιμία, λευκοπενία, αιμολυτική αναιμία, ανεπάρκεια μυελού των οστών
Μη γνωστές	Απλαστική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία, αυξημένα λιπίδια αίματος (κυρίως σε υψηλότερες δόσεις)
Συχνές	Υπονατρίαμη, υπομαγνησιαμία, υπερουριχαιμία
Σπάνιες	Υπερασβεστιαμία, υπεργλυκαιμία, γλυκοζουρία και επιδείνωση διαβητικής μεταβολικής κατάστασης
Πολύ σπάνιες	Υποχλωραιμική αλκάλωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Σπάνιες	Κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Σπάνιες	Κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Σπάνιες	Οπτική διαταραχή
Μη γνωστές	Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας, αποκόλληση του χοριοειδούς
Καρδιακές διαταραχές	
Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ σπάνιες	Αναπνευστική δυσχέρεια συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
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 άλλων μορφών εξανθήματα
Σπάνιες	Φωτοευαισθησία
Πολύ σπάνιες	Νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αντιδράσεις προσομοιάζουσες με δερματικό ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση δερματικού ερυθματώδους

Μη γνωστές	λύκου
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύμορφο ερύθημα
Μη γνωστές	Πυρεξία, εξασθένηση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Μη γνωστές	Μυϊκός σπασμός
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές	Ανικανότητα

¹ 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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπερδοσολογία με βαλσαρτάνη μπορεί να επιφέρει εκσεσημασμένη υπόταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης, κυκλοφορική κατέρρευση και/ή καταπληξία. Επιπλέον, τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν λόγω υπερδοσολογίας του συστατικού υδροχλωροθειαζίδης: ναυτία, υπνηλία, υποογκαιμία και διαταραχές ηλεκτρολυτών που σχετίζονται με καρδιακές αρρυθμίες και μυϊκούς σπασμούς.

Αντιμετώπιση

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από το χρόνο λήψης και το είδος και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, με τη σταθεροποίηση της κυκλοφορικής κατάστασης να είναι πρωταρχικής σημασίας. Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να γίνει ταχεία αναπλήρωση άλατος και όγκου αίματος.

Η βαλσαρτάνη δεν μπορεί να αποβληθεί με αιμοκάθαρση εξαιτίας της ισχυρής δέσμευσής της στο πλάσμα ενώ η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης θα επιτευχθεί με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80+12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) συγκριτικά με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση ≥10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 80+12,5 mg (60%) συγκριτικά με

υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (25%) και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (27%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 80 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80+12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) συγκριτικά με βαλσαρτάνη 80 mg (3,9/5,1 mmHg) και βαλσαρτάνη 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση ≥ 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 80+12,5 mg (51%) συγκριτικά με βαλσαρτάνη 80 mg (36%) και βαλσαρτάνη 160 mg (37%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού δοκιμή στην οποία συγκρίθηκαν διάφοροι συνδυασμοί δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80+12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (1,9/4,1 mmHg) και με αμφότερες την υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) και τη βαλσαρτάνη 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση ≥ 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 80+12,5 mg (64%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (29%) και με την υδροχλωροθειαζίδη (41%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160+12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) συγκριτικά με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (αρτηριακή πίεση <140/90 mmHg ή πτώση συστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 20 mmHg ή πτώση διαστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160+12,5 mg (50%) συγκριτικά με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (25%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 160 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης και με τους δύο συνδυασμούς βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160+25 mg (14,6/11,9 mmHg) και βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160+12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) συγκριτικά με βαλσαρτάνη 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Η διαφορά στις πτώσεις της αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στις δόσεις των 160+25 mg και 160+12,5 mg ήταν επίσης στατιστικά σημαντική. Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση ≥ 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160+25 mg (68%) και 160+12,5 mg (62%) συγκριτικά με βαλσαρτάνη 160 mg (49%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού δοκιμή στην οποία συγκρίθηκαν διάφοροι συνδυασμοί δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160+12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) και 160+25 mg (22,5/15,3 mmHg) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (1,9/4,1 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλαδή την υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (12,7/9,3 mmHg) και τη βαλσαρτάνη 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση ≥ 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/25 mg (81%) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160+12,5 mg (76%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (29%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλαδή με την υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (41%), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (54%) και τη βαλσαρτάνη 160 mg (59%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες

πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160+12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) συγκριτικά με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (αρτηριακή πίεση <140/90 mmHg ή πτώση συστολικής αρτηριακής πίεσης \geq 20 mmHg ή πτώση διαστολικής αρτηριακής πίεσης \geq 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160+12,5 mg (50%) συγκριτικά με την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (25%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 160 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160+25 mg (14,6/11,9 mmHg) όσο και με τον συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160+12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) συγκριτικά με βαλσαρτάνη 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Η διαφορά στις πτώσεις της αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στις δόσεις των 160+25 mg και 160+12,5 mg ήταν επίσης στατιστικά σημαντική. Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση \geq 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160+25 mg (68%) και 160+12,5 mg (62%) συγκριτικά με βαλσαρτάνη 160 mg (49%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού δοκιμή στην οποία συγκρίθηκαν διάφοροι συνδυασμοί δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160+12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) και 160+25 mg (22,5/15,3 mmHg) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (1,9/4,1 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλαδή την υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (12,7/9,3 mmHg) και τη βαλσαρτάνη 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση \geq 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160+25 mg (81%) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160+12,5 mg (76%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (29%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλαδή με την υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (41%), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (54%) και τη βαλσαρτάνη 160 mg (59%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 320 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320+25 mg (15,4/10,4 mmHg) όσο και βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320+12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) συγκριτικά με βαλσαρτάνη 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Η διαφορά στις πτώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στις δόσεις των 320+25 mg και 320+12,5 mg ήταν επίσης στατιστικά σημαντική. Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση \geq 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320+25 mg (75%) και 320+12,5 mg (69%) συγκριτικά με βαλσαρτάνη 320 mg (53%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού δοκιμή στην οποία συγκρίθηκαν διάφοροι συνδυασμοί δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320+12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) και 320+25 mg (24,7/16,6 mmHg) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (7,0/5,9 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλαδή την υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (14,5/10,8 mmHg) και τη βαλσαρτάνη 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση \geq 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320+25 mg (85%) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320+12,5 mg (83%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (45%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλαδή με την υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (60%), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (66%) και τη βαλσαρτάνη 320 mg (69%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 320 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320+25 mg (15,4/10,4 mmHg) όσο και βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320+12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) συγκριτικά με βαλσαρτάνη 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Η διαφορά στις πτώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στις δόσεις των 320+25 mg και 320+12,5 mg ήταν επίσης στατιστικά σημαντική. Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση ≥ 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 320+25 mg (75%) και 320+12,5 mg (69%) συγκριτικά με βαλσαρτάνη 320 mg (53%).

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού δοκιμή στην οποία συγκρίθηκαν διάφοροι συνδυασμοί δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες πτώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320+12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) και 320+25 mg (24,7/16,6 mmHg) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (7,0/5,9 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλαδή την υδροχλωροθειαζίδα 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδα 25 mg (14,5/10,8 mmHg) και τη βαλσαρτάνη 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών αποκρίθηκε (διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg ή πτώση ≥ 10 mmHg) σε βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 320+25 mg (85%) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα 320+12,5 mg (83%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (45%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλαδή με την υδροχλωροθειαζίδα 12,5 mg (60%), την υδροχλωροθειαζίδα 25 mg (66%) και τη βαλσαρτάνη 320 mg (69%).

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με βαλσαρτάνη+υδροχλωροθειαζίδα παρουσιάστηκαν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του καλίου ορού. Η μείωση του καλίου στον ορό εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 25 mg υδροχλωροθειαζίδης από ότι σε αυτούς οι οποίοι έλαβαν 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδα η καλιοπροστατευτική επίδραση της βαλσαρτάνης εξασθένησε την επίδραση μείωσης του καλίου της υδροχλωροθειαζίδης.

Οι επωφελείς επιδράσεις της βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδα στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα είναι επί του παρόντος άγνωστες.

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

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη είναι ένας χορηγούμενος από στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (Ang II). Δρα εκλεκτικά στον υποδοχέα υποτύπου AT₁, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα μετά από αποκλεισμό του υποδοχέα AT₁ με βαλσαρτάνη μπορεί να διεγείρουν τον μη αποκλεισμένο υποδοχέα AT₂, ο οποίος φαίνεται ότι αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT₁. Η βαλσαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT₁ και έχει πολύ μεγαλύτερη (περίπου 20.000 φορές) συγγένεια για τον υποδοχέα AT₁ απ' ό,τι για τον υποδοχέα AT₂. Δεν είναι γνωστό η βαλσαρτάνη να δεσμεύεται ή να αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή διαύλους ιόντων που είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος.

Η βαλσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA, γνωστό επίσης και ως κινινάση II, το οποίο μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II και αποκκοδομεί τη βραδυκινίνη. Καθώς δεν υπάρχει επίδραση στο MEA και καμία ενίσχυση της βραδυκινίνης ή της ουσίας P, οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II είναι απίθανο να σχετίζονται με βήχα. Σε κλινικές δοκιμές όπου η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα MEA, η συχνότητα εμφάνισης ξηρού βήχα ήταν σε σημαντικό βαθμό (P <0,05) χαμηλότερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαλσαρτάνη απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολέα MEA (2,6% έναντι 7,9%, αντίστοιχα). Σε μια κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα MEA, βήχας εμφανίστηκε στο 19,5% των συμμετεχόντων που έλαβαν βαλσαρτάνη και στο 19,0%

των ασθενών που έλαβαν θειαζιδικό διουρητικό έναντι ποσοστού 68,5% των ασθενών που έλαβαν αναστολέα MEA (P <0,05).

Η χορήγηση βαλσαρτάνης σε ασθενείς με υπέρταση οδηγεί σε πτώση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεάζει τον καρδιακό ρυθμό. Στην πλειονότητα των ασθενών, μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης από στόματος, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης παρουσιάζεται εντός 2 ωρών, και η μέγιστη πτώση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται εντός 4-6 ωρών. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται για 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέγιστη πτώση της αρτηριακής πίεσης με οποιαδήποτε δόση επιτυγχάνεται γενικά εντός 2-4 εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Επιπρόσθετη σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται με τον συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Η απότομη διακοπή της λήψης βαλσαρτάνης δεν έχει συσχετιστεί με απότομη αντανακλαστική υπέρταση (rebound) ή άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματουρία, έχειδειχθεί ότι η βαλσαρτάνη μειώνει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα. Η μελέτη MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) εξέτασε τη μείωση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα (UAE) με βαλσαρτάνη (80-160 mg μία φορά ημερησίως) έναντι της αμλοδιπίνης (5-10 mg μία φορά ημερησίως), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία: 58 έτη, 265 άνδρες) με μικρολευκωματουρία (βαλσαρτάνη: 58 μg/min, αμλοδιπίνη: 55,4 μg/min), φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και με διατηρημένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη αίματος <120 μmol/l). Σε 24 εβδομάδες, η απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα μειώθηκε (p<0,001) σε ποσοστό 42% (-24,2 μg/min, 95% CI: -40,4 έως -19,1) με βαλσαρτάνη και περίπου σε ποσοστό 3% (-1,7 μg/min, 95% CI: -5,6 έως 14,9) με αμλοδιπίνη παρόλο που ο ρυθμός μείωσης της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοιος και για τις δύο ομάδες. Η μελέτη DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) εξέτασε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης στη μείωση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα σε 391 υπερτασικούς ασθενείς (BP=150/88 mmHg) με διαβήτη τύπου 2, λευκωματουρία (μέση τιμή=102 μg/min, 20 – 700 μg/min) και διατηρημένη νεφρική λειτουργία (μέση τιμή κρεατινίνης ορού = 80 μmol/l). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις δόσεις βαλσαρτάνης (160, 320 και 640 mg μία φορά ημερησίως) και εξετάστηκαν για 30 εβδομάδες. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να προσδιορίσει τη βέλτιστη δόση βαλσαρτάνης για τη μείωση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σε 30 εβδομάδες, το ποσοστό μεταβολής της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα μειώθηκε σημαντικά κατά 36% από την αρχική τιμή με βαλσαρτάνη 160 mg (95% CI: 22 έως 47%) και κατά 44% με βαλσαρτάνη 320 mg (95% CI: 31 έως 54%). Το συμπέρασμα ήταν ότι 160-320 mg βαλσαρτάνης προκάλεσαν κλινικά σημαντικές μειώσεις της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) εξέτασαν τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων της 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 του 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 στη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και τους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν 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 καθιερωμένη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο, ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω αυξημένου κινδύνου

ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλυσκιδίνης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που παρουσίαζαν ενδιαφέρον (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλυσκιδίνης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Υδροχλωροθειαζίδη

Το πρωταρχικό σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών είναι το άπω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Έχειδειχθεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοίο ο οποίος αποτελεί το κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση του θειαζιδικού διουρητικού και την αναστολή της μεταφοράς του NaCl στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδίων είναι μέσω αναστολής της συμμεταφοράς των $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$, ίσως μέσω ανταγωνισμού για την περιοχή του Cl^- , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναρρόφησης των ηλεκτρολυτών: άμεσα αυξάνοντας την αποβολή νατρίου και χλωρίου σχεδόν στον ίδιο βαθμό και έμμεσα, μέσω αυτής της διουρητικής δράσης, μειώνοντας τον όγκο του πλάσματος, με επακόλουθες αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος, της έκκρισης αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου μέσω των ούρων και με μία μείωση του καλίου στον ορό. Ο σύνδεσμος ρενίνης-αλδοστερόνης πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση της αγγιοτενσίνης II, έτσι με τη συγχορήγηση της βαλσαρτάνης η μείωση του καλίου στον ορό είναι λιγότερο έντονη από αυτή που παρατηρείται στη 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 που περιελάμβανε 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων που περιελάμβανε 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ($\geq 50.000 \text{ mg}$ 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 (95% ΔΕ: 3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης ($\sim 25.000 \text{ mg}$) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση ($\sim 100.000 \text{ mg}$) (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 έντονα από την συγχορήγηση με υδροχλωροθειαζίδη. Αυτή η παρατηρούμενη αλληλεπίδραση δεν έχει καμία επίπτωση στη συνδυασμένη χρήση της βαλσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης, εφόσον ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει μία σαφή αντιυπερτασική δράση, μεγαλύτερη από αυτή που επιτυγχάνεται με τη μονοθεραπεία κάθε δραστικού συστατικού ή με το εικονικό φάρμακο.

Βαλσαρτάνη

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση μονοθεραπείας βαλσαρτάνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 23%. Η τροφή μειώνει την έκθεση (όπως μετράται μέσω της AUC) στη βαλσαρτάνη κατά 40% περίπου και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) κατά 50% περίπου, αν και 8 ώρες περίπου μετά τη δόση οι συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες για την ομάδα των ασθενών που

έλαβαν τροφή και για την ομάδα αυτών που δεν έλαβαν. Ωστόσο, αυτή η μείωση της AUC δεν συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση του θεραπευτικού αποτελέσματος, και επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Η βαλσαρτάνη δεν βιομετασχηματίζεται σε μεγάλο βαθμό καθώς μόνο το 20% περίπου της δόσης ανακτάται σε μορφή μεταβολιτών. Ένας μεταβολίτης υδροξείος έχει εντοπιστεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις (λιγότερο από το 10% της AUC της βαλσαρτάνης). Αυτός ο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά αδρανής.

Αποβολή

Η βαλσαρτάνη εμφανίζει πολυεκθετική κινητική απομάκρυνσης ($t_{1/2\alpha} < 1$ ώρα και $t_{1/2\beta}$ περίπου 9 ώρες). Η βαλσαρτάνη αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από τα κόπρανα (περίπου το 83% της δόσης) και τα ούρα (περίπου το 13% της δόσης), κυρίως ως αμετάβλητο φάρμακο. Μετά 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 ολικής κάθαρσης). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, έπειτα από μία δόση από στόματος, είναι ταχεία (t_{max} περίπου 2 ώρες). Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος. Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, εάν υπάρχει, έχει ελάχιστη κλινική σημασία. Μετά την από στόματος χορήγηση η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70%.

Κατανομή

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

Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες ορού (40-70%), κυρίως με τη λευκωματίνη του ορού.

Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται επίσης στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου 3 φορές των επιπέδων 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 αποβολής. Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναλαμβανόμενη δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Υπάρχει ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφηθείσας δόσης που απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητη ουσία. Η νεφρική κάθαρση πραγματοποιείται μέσω της παθητικής διήθησης και της ενεργητικής απέκκρισης στο νεφρικό σωλήνα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε μερικούς ηλικιωμένους ασθενείς παρατηρήθηκε μία κατά τι υψηλότερη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη από ότι σε νέους ασθενείς. Ωστόσο, αυτό δεν φαίνεται να έχει καμία κλινική σημασία. Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η συστηματική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται τόσο σε υγιή όσο και σε υπερτασικά ηλικιωμένα άτομα σε σύγκριση με νέους υγιείς εθελοντές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στη συνιστώμενη δόση του σταθερού συνδυασμού βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με Ρυθμό Σπειραματικής Διήθησης (GFR) 30-70 ml/min.

Για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min) και τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για το σταθερό συνδυασμό βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης. Η βαλσαρτάνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση ενώ η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης θα επιτευχθεί με αιμοκάθαρση.

Παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, αυξάνονται οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι τιμές AUC της υδροχλωροθειαζίδης και μειώνεται ο ρυθμός απέκκρισης στα ούρα. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, έχει παρατηρηθεί 3-πλάσια αύξηση στην AUC της υδροχλωροθειαζίδης. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί 8-πλάσια αύξηση στην AUC. Η υδροχλωροθειαζίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία φαρμακοκινητική δοκιμή σε ασθενείς με ήπια (n=6) έως μέτρια (n=5) ηπατική δυσλειτουργία, η έκθεση στη βαλσαρτάνη αυξήθηκε περίπου 2 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Η ηπατική νόσος δεν επηρεάζει σημαντικά την φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η πιθανή τοξικότητα του συνδυασμού βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης μετά την από στόματος χορήγηση διερευνήθηκε σε αρουραίους και μάρμοζετ σε μελέτες διάρκειας 6 μηνών. Δεν υπήρξαν ευρήματα τα οποία θα απέκλειαν τη χρήση θεραπευτικών δόσεων στον άνθρωπο.

Οι μεταβολές που προκλήθηκαν από το συνδυασμό στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας είναι πολύ πιθανό να έχουν προκληθεί από το συστατικό βαλσαρτάνη. Το όργανο στόχος τοξικολογικά ήταν ο νεφρός, με την αντίδραση να είναι πιο έντονη στο μάρμοζετ από ότι στον αρουραίο. Ο συνδυασμός οδήγησε σε νεφρική βλάβη (νεφροπάθεια με σωληναριακή βασηοφιλία, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας πλάσματος, κρεατινίνης πλάσματος και καλίου ορού, αυξήσεις στον όγκο των ούρων και στους ηλεκτρολύτες των ούρων από 30 mg/kg/ημέρα βαλσαρτάνη + 9 mg/kg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδη στους αρουραίους και 10+3 mg/kg/ημέρα στα μάρμοζετ), πιθανόν με τη μεταβληθείσα νεφρική αιμοδυναμική. Αυτές οι δόσεις στους αρουραίους, αντιστοίχως, εμφανίζονται να είναι 0,9 και 3,5-φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στον άνθρωπο (MRDH) σε επίπεδο mg/m². Αυτές οι δόσεις στα μάρμοζετ, αντιστοίχως, εμφανίζονται να είναι 0,3 και 1,2-φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στον άνθρωπο (MRDH) σε επίπεδο mg/m². (Οι υπολογισμοί προϋποθέτουν από στόματος χορηγούμενη δόση 320 mg/ημέρα βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης και ασθενή 60 kg).

Υψηλές δόσεις συνδυασμού βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσαν πτώση των δεικτών των ερυθροκυττάρων του αίματος (αριθμός ερυθροκυττάρων, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, από 100 + 31 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και 30 + 9 mg/kg/ημέρα στα μάρμοζετ). Αυτές οι δόσεις στους αρουραίους, αντιστοίχως, εμφανίζονται να είναι 3,0 και 12 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στον άνθρωπο (MRDH) σε επίπεδο mg/m². Αυτές οι δόσεις στα μάρμοζετ, αντιστοίχως, εμφανίζονται να είναι 0,9 και 3,5 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στον άνθρωπο (MRDH) σε επίπεδο mg/m². (Οι υπολογισμοί προϋποθέτουν από στόματος χορηγούμενη δόση 320 mg/ημέρα βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης και ασθενή 60 kg).

Στα μάρμοζετ, παρατηρήθηκε βλάβη στο γαστρικό βλεννογόνο (από 30 + 9 mg/kg/ημέρα). Ο

συνδυασμός επίσης προκάλεσε υπερπλασία των προσαγωγών αρτηριδίων στο νεφρό (στους αρουραίους σε 600 + 188 mg/kg/ημέρα και στα μάρμοζα από 30 + 9 mg/kg/ημέρα). Αυτές οι δόσεις στα μάρμοζα, αντιστοίχως, εμφανίζονται να είναι 0,9 και 3,5 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στον άνθρωπο (MRDH) σε επίπεδο mg/m². Αυτές οι δόσεις στους αρουραίους, αντιστοίχως, εμφανίζονται να είναι 18 και 73 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στον άνθρωπο (MRDH) σε επίπεδο mg/m². (Οι υπολογισμοί προϋποθέτουν από στόματος χορηγούμενη δόση 320 mg/ημέρα βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης και ασθενή 60 kg).

Οι παραπάνω αναφερόμενες επιδράσεις φαίνεται να οφείλονται στις φαρμακολογικές δράσεις των υψηλών δόσεων της βαλσαρτάνης (αποκλεισμός της προκαλούμενης από την αγγειοτενσίνη II-αναστολής της αποδέσμευσης ρενίνης, με διέγερση των κυττάρων που παράγουν ρενίνη) και εμφανίζονται επίσης με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται να μην έχουν σχέση με τη χρήση θεραπευτικών δόσεων βαλσαρτάνης στον άνθρωπο.

Ο συνδυασμός βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν μελετήθηκε για μεταλλαξιογένεση, χρωμοσωμική διάσπαση ή καρκινογένεση, καθώς δεν υπάρχουν ενδείξεις αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των δύο ουσιών. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστά με τη βαλσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδη και δεν προέκυψε καμία ένδειξη μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής διάσπασης ή καρκινογένεσης για τη βαλσαρτάνη και καμία μεταλλαξιογένεση ή χρωμοσωμική διάσπαση για την υδροχλωροθειαζίδη. Ορισμένα πειραματικά μοντέλα έχουν αναφέρει διαφορετικές ενδείξεις καρκινογόνου δράσης της υδροχλωροθειαζίδης.

Στους αρουραίους, η χρήση δόσεων βαλσαρτάνης τοξικών για τη μητέρα (600 mg/kg/ημέρα) κατά τις τελευταίες ημέρες της κύησης και κατά τη γαλουχία οδήγησε σε χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης, χαμηλότερη αύξηση σωματικού βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη (αποκόλληση πτερυγίου ωτός και διάνοιξη ακουστικού πόρου) στους απογόνους (βλ. παράγραφο 4.6). Αυτές οι δόσεις στους αρουραίους (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο σε επίπεδο mg/m² (Οι υπολογισμοί προϋποθέτουν από στόματος χορηγούμενη δόση 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 kg). Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν με τη χρήση βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μελέτες εμβρυονικής-εμβρυϊκής ανάπτυξης (Τμήμα II) με τη χρήση βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης σε αρουραίους και κουνέλια, δεν εμφανίστηκε καμία ένδειξη τερατογένεσης. Ωστόσο, παρατηρήθηκε τοξικότητα στο έμβryo η οποία σχετίζεται με την τοξικότητα στη μητέρα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Ποβιδόνη K-25
Ανυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Επικάλυψη λεπτού υμενίου:

Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172) - μόνο στα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 80 mg+12,5 mg, 160 mg+12,5 mg, 160 mg+25 mg και 320 mg+12,5 mg
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172) – μόνο στα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 80 mg+12,5 mg,

160 mg+25 mg και 320 mg+25 mg

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Co-Valsareta 80 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία κυψέλης (φύλλο PVC/PE/PVDC, φύλλο αλουμινίου): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Co-Valsareta 160 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία κυψέλης (φύλλο PVC/PE/PVDC, φύλλο αλουμινίου): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Co-Valsareta 160 mg+25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία κυψέλης (φύλλο PVC/PE/PVDC, φύλλο αλουμινίου): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Co-Valsareta 320 mg+12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία κυψέλης (φύλλο PVC/PE/PVDC, φύλλο αλουμινίου): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Co-Valsareta 320 mg+25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία κυψέλης (φύλλο PVC/PE/PVDC, φύλλο αλουμινίου): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

80 mg+12,5 mg: 72585/20-07-2020

160 mg+12,5 mg: 72586/20-07-2020

160 mg+25 mg: 74328/20-07-2020

320 mg+12,5 mg: 74329/20-07-2020

320 mg+25 mg: 74330/20-07-2020

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

80 mg+12,5 mg, 160 mg+12,5 mg και 160 mg+25 mg:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Μαρτίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Σεπτεμβρίου 2017

320 mg+12,5 mg και 320 mg+25 mg:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Οκτωβρίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Σεπτεμβρίου 2017

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

19 Δεκεμβρίου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) στην Ελλάδα (<http://www.eof.gr>).