

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valsacor 80 mg comprimate filmate  
Valsacor 160 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 80 mg valsartan.  
Fiecare comprimat filmat conține 160 mg valsartan.

Excipienți cu efect cunoscut:

		80 mg comprimate filmate	160 mg comprimate filmate
Lactoză		28,5 mg/ comprimat	57 mg/ comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Valsacor 80 mg: comprimate filmate de culoare roz, rotunde, biconvexe, cu incizie pe una din fețe.

Valsacor 160 mg: comprimate filmate de culoare galben-brună, ovale, biconvexe, cu incizie pe una din fețe.

Comprimatele pot fi divizate în 2 părți egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți, și a hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta de 6 și mai puțin de 18 ani.

##### Infarct miocardic recent

Tratamentul pacienților adulți stabili clinic cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție sistolică ventriculară stângă, după un infarct miocardic recent (12 ore – 10 zile) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

##### Insuficiență cardiacă

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice la pacienții adulți, când inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu pot fi utilizați sau la pacienții cu intoleranță la beta-

adrenoblocante ca adjuvant la terapia cu inhibitori ECA, atunci când blocantele receptorilor mineralocorticoizi nu pot fi utilizate (vezi pct. 4.2, 4.4, 4 și 5.1).

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### *Doze*

#### Hipertensiune arterială

Doza inițială recomandată de Valsacor este de 80 mg, o dată pe zi. Efectul antihipertensiv devine evident în cursul primelor 2 săptămâni, iar cel maxim se observă după 4 săptămâni de tratament. În cazul pacienților la care tensiunea arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută la 160 mg și până la maxim 320 mg.

Valsacor poate fi utilizat în asociere cu alte antihypertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Adăugarea unui diuretic, inclusiv hidroclorotiazidă va contribui la scăderea ulterioară a tensiunii arteriale la acești pacienți.

#### Infarct miocardic recent

La pacienții stabili din punct de vedere al stării clinice, tratamentul poate fi inițiat nu mai devreme de 12 ore după un infarct miocardic. După o doză inițială de 20 mg, de două ori pe zi, în săptămânile următoare doza de valsartan trebuie crescută treptat la 40 mg, 80 mg și 160 mg, de două ori pe zi.

Doza țintă maximă este de 160 mg de două ori pe zi. În general, se recomandă creșterea dozei la 80 mg de două ori pe zi, în 2 săptămâni de la inițierea tratamentului și atingerea dozei maxime de 160 mg de două ori pe zi, după 3 luni de tratament, în funcție de tolerabilitatea pacientului. În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice sau a disfuncției renale, trebuie luată în considerare reducerea dozei de medicament.

Valsartanul poate fi utilizat la pacienți la care se administrează și alte medicamente în perioada post-infarct miocardic, de exemplu trombolitice, acid acetilsalicilic, beta- blocante, statine și diuretice.

Asocierea cu inhibitori ECA nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Evaluarea pacienților după infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale.

#### Insuficiență cardiacă

Doza inițială recomandată de Valsacor este de 40 mg, de două ori pe zi. Doza poate fi crescută gradat până la 80 sau 160 mg, de două ori pe zi, la intervale de cel puțin două săptămâni, în funcție de tolerabilitatea pacientului. În timpul tratamentului trebuie luată în considerare reducerea dozelor de diuretice administrate concomitent. Doza zilnică maximă administrată în studiile clinice a fost de 320 mg, în câteva prize zilnice. Valsartanul poate fi utilizat în asociere cu alte medicamente pentru insuficiență cardiacă. Totuși, combinația triplă - inhibitor ECA, beta-blocant și valsartan nu este recomandată (vezi pct. 4.4. și 5.1).

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale.

### *Grupe speciale de pacienți*

#### Vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei de medicament.

#### Insuficiență renală

La pacienții adulți cu clearance-ul creatininei >10 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Insuficiență hepatică

Valsartan este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și la pacienții cu coleastăză (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). La pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără coleastăză, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan.

#### Copii și adolescenți

##### Copii și adolescenți cu hipertensiune arterială

*Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 și mai puțin de 18 ani*

Doza inițială este de 40 mg o dată pe zi, pentru copiii cu greutate corporală sub 35 kg și de 80 mg o dată pe zi, pentru copiii cu greutate corporală peste 35 kg. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate. Dozele maxime utilizate în studiile clinice apar în tabelul următor, astfel încât dozele mai mari nu sunt recomandate.

<b>Greutate</b>	<b>Doza maximă utilizată în studiile clinice</b>
≥18 kg până la <35 kg	80 mg
≥35 kg până la <80 kg	160 mg
≥80 kg până la ≤160 kg	320 mg

##### *Copii cu vârsta sub 6 ani*

Datele existente sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Siguranța și eficacitatea Valsacor la copiii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite.

##### Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 și mai puțin de 18 ani cu insuficiență renală

Nu există date despre utilizarea valsartanului la copiii cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la cei dializați, prin urmare valsartanul nu este recomandat pentru acești pacienți. Pentru copiii cu clearance-ul creatininei >30 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Este necesară monitorizarea cu atenție a funcției renale și a potasemiei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### Copii și adolescenți cu vârsta de la 6 și mai puțin de 18 ani cu insuficiență hepatică

Similar adulților, Valsacor este contraindicat la copiii cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și coleastăză (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). Experiența clinică privind utilizarea Valsacor la copii cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată este limitată. La acești pacienți, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg.

##### Copii și adolescent cu insuficiență cardiacă și infarct miocardic recent

Valsartan nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și insuficiență cardiacă sau infarct miocardic recent, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

#### *Mod de administrare*

Valsacor poate fi administrat indiferent de momentul mesei și trebuie administrat cu apă.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și coleastăză.
- Trimestrul doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

- Administrarea concomitentă cu produse cu conținut de aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Hiperkaliemie

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, înlocuitori de sare ce conțin potasiu sau alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatiche de potasiu (heparină, etc.). Dacă este necesar, se recomandă monitorizarea potasemiei.

##### Insuficiența renală

În prezent, nu există date despre utilizarea în siguranță la pacienții cu clearance-ul creatininei <10 ml/min și la pacienții dializați, de aceea valsartanul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. La pacienții cu clearance-ul creatininei >10 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

##### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, valsartanul trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

##### Pacienți cu depleție de sodiu și/sau hipovolemie

În cazuri rare, după inițierea tratamentului cu valsartan la pacienții cu depleție severă de sodiu și/sau volemică, cum sunt cei care utilizează doze mari de diuretice, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Înainte de inițierea tratamentului cu valsartan, trebuie corectate depleția de sodiu și/sau depleția volemică, de exemplu, prin reducerea dozei de diuretic.

##### Stenoza arterei renale

La pacienții cu stenoza bilaterală a arterelor renale sau stenoza arterei renale pe rinichi unic, nu a fost stabilită siguranța utilizării valsartanului.

Administrarea pe termen scurt de valsartan la doisprezece pacienți cu hipertensiune arterială renovasculară secundară unei stenoze renale unilaterale nu a indus nici o modificare semnificativă a hemodinamicii renale, a concentrațiilor plasmatiche ale creatininei sau concentrațiilor plasmatiche ale ureei (BUN). Totuși, deoarece medicamentele care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron pot crește concentrațiile plasmatiche ale ureei și creatininei la pacienții cu stenoză arterială renală unilaterală, se recomandă monitorizarea funcției renale a pacienților tratați cu valsartan.

##### Transplant renal

În prezent nu există date asupra siguranței utilizării valsartanului la pacienții cu transplant renal recent.

##### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, deoarece sistemul lor renină-angiotensină nu este activat.

##### Stenoza valvei aortice și mitrale, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Similar tuturor vasodilatoarelor, la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală, sau cardiomiopatia hipertrofică obstructivă (CHO), se recomandă precauție specială.

### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARAII nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

### Infarct miocardic recent

Asocierea de captopril și valsartan nu a evidențiat vre-un beneficiu clinic suplimentar, însă riscul evenimentelor adverse a crescut, comparativ cu tratamentul în monoterapie cu medicamentele respective (vezi pct. 4.2 și 5.1). De aceea, asocierea de valsartan și un inhibitor ECA nu este recomandată.

Se recomandă prudență la inițierea tratamentului la pacienții în perioada post-infarct miocardic.

Evaluarea pacienților în perioada post-infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Utilizarea valsartanului la pacienții în perioada post-infarct miocardic determină, de obicei, o oarecare reducere a tensiunii arteriale, dar, de regulă, în cazul respectării schemei de dozaj recomandate, nu este necesară întreruperea tratamentului în cazul persistenței hipotensiunii arteriale simptomatice (vezi pct. 4.2).

### Insuficiență cardiacă

Riscul de reacții adverse, în special hipotensiune arterială, hiperkaliemie și insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută) poate crește când valsartan este utilizat în asociere cu un inhibitor ECA.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, asocierea triplă de un inhibitor ECA, un beta-blocant și Valsacor nu a evidențiat nici un beneficiu clinic (vezi pct. 5.1). Această asociere pare să crească riscul evenimentelor adverse și, de aceea, nu este recomandată. Asocierea triplă dintre un inhibitor ECA, un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi și valsartan, de asemenea, nu este recomandată. Utilizarea acestor asocieri trebuie efectuată sub monitorizare medicală și trebuie să fie subiectul unei monitorizări frecvente a funcției renale, electroliților și a tensiunii arteriale.

Se recomandă prudență la inițierea tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2). Utilizarea valsartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă determină, de obicei, o oarecare reducere a tensiunii arteriale, dar, de regulă, în cazul respectării schemei de dozaj recomandate, nu este necesară întreruperea tratamentului în cazul persistenței hipotensiunii arteriale simptomatice (vezi pct. 4.2).

La pacienții a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină- angiotensină-aldosteron (cum sunt pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă), tratamentul cu inhibitori ECA a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și, în cazuri rare, cu insuficiență renală acută și/sau deces. Deoarece valsartanul este un antagonist al angiotensinei II, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea acestuia să fie asociată cu afectarea funcției renale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizate concomitant la pacienții cu nefropatie diabetică.

### Antecedente de angioedem

Angioedem, inclusiv tumefierea laringelui și glotei, care provoacă obstrucția căilor respiratorii și/sau tumefierea feței, buzelor, faringelui și/sau limbii a fost raportată la pacienții tratați cu valsartan; unii dintre acești pacienți au prezentat anterior angioedem cu referire la alte medicamente, inclusiv inhibitori ai ECA. Valsacor trebuie întrerupt imediat la pacienții care dezvoltă angioedem, și administrarea nu trebuie reluată (vezi pct. 4.8).

#### Blocada dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu se recomandă blocada dublă a SRAA prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă tratamentul prin blocadă dublă este considerat absolut necesar, acesta trebuie efectuat sub monitorizarea specialistului și sub supravegherea atente și frecvente a funcției renale, electroliților și a tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetica.

#### Copii și adolescenți

##### Insuficiență renală

Utilizarea la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și pacienți pediatrici supuși dializei nu a fost studiată, prin urmare valsartanul nu este recomandat la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții pediatrici cu clearance-ul creatininei >30 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2). Funcția renală și concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizate cu atenție în timpul tratamentului cu valsartan. Acest lucru este valabil mai ales atunci când valsartanul este administrat în prezența altor afecțiuni (febră, deshidratare) care pot afecta funcția renală

##### Insuficiență hepatică

Similar adulților, valsartanul este contraindicat la copiii cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și coleastăz (vezi pct. 4.3 și 5.2). Experiența clinică privind utilizarea valsartanului la copii cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată este limitată. La acești pacienți, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg.

Valsacor conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### *Blocada dublă al sistemului renină-angiotensină (RAS) cu blocante ale receptorilor angiotensinici, inhibitori ECA sau aliskiren*

Datele din studiile clinice au arătat că dubla blocadă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron- (SRAA), prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum ar fi hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament cu acțiune asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

#### *Utilizare concomitentă nerecomandată*

##### *Litiu*

În timpul utilizării concomitente de litiu au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmaticice ale litiului și creșteri ale toxicității acestuia, administrarea concomitentă de litiu, cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, inclusiv cu valsartan. În cazul în care combinația se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor concentrațiilor plasmaticice ale litiului. Dacă se utilizează și un diuretic, se presupune că riscul de toxicitate a litiului poate crește și mai mult. *Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare ce conțin potasiu, care pot determina creșterea concentrațiilor plasmaticice de potasiu.* Dacă este necesară utilizarea concomitentă de valsartan și medicamente care afectează concentrațiile plasmaticice ale potasiului, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului.

#### Utilizare concomitentă care necesită precauție

*Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (>3 g pe zi) și AINS neselective.*

Administrarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate determina atenuarea efectului antihipertensiv. Mai mult, utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate determina creșterea riscului de agravare a funcției renale și la creșterea concentrațiilor plasmaticice ale potasiului. De aceea, se recomandă monitorizarea funcției renale la inițierea tratamentului, precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

#### *Transportatori*

Datele *in vitro* indică faptul că valsartanul este un substrat al transportatorului hepatic de flux OATP1B1/OATP1B3 și a transportatorului hepatic de eflux MRP2. Relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută. Administrarea concomitentă de inhibitori ai transportatorului de flux (de exemplu, rifampicină, ciclosporină) sau transportatorului de eflux (de exemplu, ritonavir) poate crește expunerea sistemică la valsartan. Se recomandă atenție deosebită la inițierea sau finalizarea tratamentului concomitent cu astfel de medicamente.

#### *Alte interacțiuni*

În studiile de interacțiune medicamentoasă cu valsartan, nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic cu următoarele medicamente: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxină, atenolol, indometacină, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamidă.

#### Copii și adolescenți

În cazul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți, în care tulburările renale consecutive sunt obișnuite, se recomandă precauție la utilizarea concomitentă de valsartan și alte medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care pot determina creșterea potasemiei. Trebuie monitorizată cu atenție funcția renală și potasemia.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Utilizarea antagoniștilor receptorilor angiotensinei II (ARAI) nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAI în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) în primul trimestru de sarcină nu

au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu sunt disponibile date epidemiologice controlate cu privire la riscul asociat utilizării ARAII, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri asemănătoare. În cazul în care continuarea tratamentului cu ARAII nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3 “Date preclinice de siguranță”).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea valsartanului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea valsartanului și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

### Fertilitatea

Valsartan nu prezintă efecte adverse asupra performanței reproductive la masculii sau femelele de șobolan, după administrarea unor doze de până la 200 mg/kg corp pe zi, ceea ce reprezintă de 6 ori doza maximă recomandată la om, în  $\text{mg}/\text{m}^2$  (calculule presupun utilizarea unei doze orale de 320 mg/zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii despre efectele asupra capacității de a conduce vehicule. În cazul conducerii vehiculelor și a folosirii utilajelor, trebuie să se țină cont de posibilitatea apariției amețelilor sau fatigabilității.

## **4.8 Reacții adverse**

În studiile clinice controlate la pacienți adulți cu hipertensiune arterială, incidența generală a reacțiilor adverse (RA) a fost comparabilă cu incidența în grupul la care s-a administrat placebo și corespunde farmacologiei valsartanului. Incidența RA nu a părut să depindă de doză sau de durata tratamentului și, de asemenea, nici de sex, vârstă sau rasă.

RA raportate în studiile clinice, în perioada de după punerea pe piață și în urma investigațiilor de laborator sunt prezentate mai jos conform clasificării pe aparate, sisteme și organe.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, în ordine descrescătoare, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $>1/10$ ), frecvente ( $>1/100$  și  $<1/10$ ), mai puțin frecvente ( $>1/1000$  și  $<1/100$ ), rare ( $>1/10000$  și  $<1/1000$ ), foarte rare ( $<1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.



Pentru RA raportate în perioada de după punerea pe piață și în urma investigațiilor de laborator, nu este posibilă clasificarea în funcție de frecvență, de aceea sunt prezentate cu mențiunea “frecvență necunoscută”.

### Hipertensiune arterială

<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>	
Frecvență necunoscută	Scăderea hemoglobinemiei, scăderea hematocritului, neutropenie, trombocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate, incluzând boala serului
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvență necunoscută	Creșterea kaliemiei, hiponatremie
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Mai puțin frecvente	Vertij
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvență necunoscută	Vasculită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente	Tuse
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
Mai puțin frecvente	Durere abdominală
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvență necunoscută creșterea bilirubinemiei	Creșterea concentrației enzimelor hepatice, incluzând
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvență necunoscută tranzitorie,	Edem angioneurotic, dermatita buloasă, erupție cutanată prurit
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvență necunoscută	Mialgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvență necunoscută	Deficiență și insuficiență renală, creșterea creatininemiei
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Mai puțin frecvente	Fatigabilitate

### Copii și adolescenți

#### Hipertensiune arterială

Efectul antihipertensiv al valsartanului a fost evaluat în două studii randomizate, dublu- orb, (fiecare urmat de o perioadă de prelungire sau de un studiu) și un studiu deschis. Aceste studii au inclus 711 pacienți copii, cu vârsta de la 6 și mai puțin de 18 ani cu și fără boală renală cronică (BRC), dintre care 560 de pacienți au primit valsartan . Cu excepția unor tulburări izolate gastrointestinale (cum ar fi durere abdominală, greață, vărsături) și amețeli, între profilul de siguranță pentru copiii cu vârsta de la 6 și mai puțin de 18 ani și cel pentru adulți nu s-au observat diferențe în ceea ce privește tipul, frecvența și severitatea reacțiilor adverse raportate anterior la pacienții adulți.

A fost efectuată o analiză combinată a 560 de pacienți hipertensivi pediatrici (cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani) care au primit fie monoterapie cu valsartan [n=483], fie tratament antihipertensiv combinat incluzând valsartan [n=77].

Dintre cei 560 de pacienți, 85 (15,2%) aveau BRC (GFR de bază <90 L/min/1,73m<sup>2</sup>). În total, 45 (8,0%) de pacienți au întrerupt un studiu din cauza evenimentelor adverse. În total, 111 (19,8%) pacienți au prezentat o reacție adversă la medicament (ADR), cele mai frecvente fiind cefaleea (5,4%), amețelile (2,3%) și hiperkaliemia (2,3%). La pacienții cu BRC, cele mai frecvente reacții adverse frecvente au fost hiperkaliemia (12,9%), cefaleea (7,1%), creșterea creatininei din sânge (5,9%) și hipotensiunea arterială (4,7%). La pacienții fără BRC, cele mai frecvente reacții adverse frecvente au fost cefaleea (5,1%) și amețeli (2,7%). Reacțiile adverse au fost observate mai frecvent la pacienții care au primit valsartan în asociere cu alte medicamente antihipertensive decât valsartan singur.

Evaluarea neurocognitivă și dezvoltarea la pacienții copii cu vârsta de la 6 până la 16 ani nu a determinat un impact clinic relevant al reacțiilor adverse în timpul unui tratament cu valsartan cu durata de până la un an.

Efectul antihipertensiv al valsartanului la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 6 ani a fost evaluat în trei studii clinice randomizate, dublu-orb (fiecare urmat de o perioadă de prelungire).

În primul studiu efectuat la 90 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 6 ani, au fost observate două decese și cazuri izolate de creșteri marcate ale transaminazelor hepatice. Aceste cazuri au apărut la o populație care avea comorbidități semnificative.

Într-o analiză combinată a celor două studii ulterioare la 202 copii hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 6 ani), toți pacienții au primit valsartan în monoterapie în perioadele dublu-orb (excluzând perioada de retragere cu placebo). Dintre aceștia, 186 de pacienți au continuat fie în studiul de extensie, fie în perioada de etichetare deschisă. Dintre cei 202 pacienți, 33 (16,3%) aveau BRC (valoarea inițială eGFR (*rata filtrării glomerulare*) <90 ml/min). În perioada dublu-orb, doi pacienți (1%) au renunțat la tratament din cauza unui eveniment advers, iar în perioada deschisă sau de prelungire, patru pacienți (2,1%) au renunțat la tratament din cauza unui eveniment advers. În perioada de dublu orb, 13 (7,0%) pacienți au prezentat cel puțin o reacție adversă la tratament. Cele mai frecvente RA au fost vărsături n=3 (1,6%) și diaree n=2 (1,1%). A existat o reacție adversă la tratament (diaree) în grupul boala renală cronică (BRC). În perioada deschisă, 5,4% dintre pacienți (10/186) au avut cel puțin o reacție adversă la tratament. Cea mai frecventă reacție adversă a fost scăderea apetitului, care a fost raportată de doi pacienți (1,1%). Atât în perioada dublu-orb, cât și în perioadele cu etichetă deschisă, hiperkaliemia a fost raportată pentru un pacient în fiecare perioadă. Nu au existat cazuri de hipotensiune arterială sau amețeli nici în perioadele dublu orb, nici în cele cu etichetă deschisă.

Hiperkaliemia a fost observată mai frecvent la copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 1 și mai puțin de 18 ani cu boală renală cronică (BRC). Riscul de hiperkaliemie poate fi mai mare la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani, comparativ cu copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 18 ani.

Profilul de siguranță observat în studiile clinice controlate la pacienți adulți în perioada post-infarct de miocard și/sau insuficiență cardiacă este diferit de profilul de siguranță total observat la pacienții hipertensivi. Acest fapt poate fi atribuit afecțiunii de fond a pacienților. RA apărute în perioada post-infarct de miocard și/sau insuficiență cardiacă la pacienți adulți sunt prezentate mai jos:

Perioada post-infarct miocardic și/sau insuficiență cardiacă (numai pentru pacienți adulți)

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Frecvență necunoscută	Trombocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	

Frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate, incluzând boala serului
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Mai puțin frecvente	Hiperkaliemie
Frecvență necunoscută	Creșterea potasiului seric, Hiponatremie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Amețeli, amețeli posturale
Mai puțin frecvente	Sincopă, cefalee
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Mai puțin frecvente	Vertij
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică
Frecvență necunoscută	Vasculită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente	Tuse
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
Mai puțin frecvente	Greață, diaree
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvență necunoscută	Creșterea concentrației enzimelor hepatice
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente	Edem angioneurotic
Frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie, dermatită buloasă prurit
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvență necunoscută	Mialgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente	Disfuncție renală și insuficiență renală
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, creșterea creatininemiei
Frecvență necunoscută	Creșterea uremiei
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Mai puțin frecvente	Astenie, fatigabilitate

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea în continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale: <http://www.amdm.gov.md> sau e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md).

#### **4.9 Supradozaj**

##### Simptome

Supradozajul cu valsartan poate determina hipotensiune arterială marcată, care poate induce scăderea nivelului conștienței, colaps circulator și/sau șoc.

##### Tratament

Măsurile terapeutice depind de perioada care a trecut de la ingestie și tipul și severitatea simptomelor, stabilizarea circulatorie fiind de importanță majoră.

În caz de hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și trebuie efectuată corecția volemiei.

Este puțin probabil ca valsartanul să fie eliminat prin hemodializă.

## 5. PROPRIETAȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II, codul ATC: C09CA03.

Valsartanul este un antagonist specific, activ și potent al receptorului angiotensinei II (Ang II) cu administrare orală. Acționează selectiv asupra subtipului de receptor AT<sub>1</sub> care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute ale Ang II, după blocarea receptorului AT<sub>1</sub> prin valsartan, pot stimula receptorii liberi AT<sub>2</sub>, care prezintă funcții antagoniste efectelor receptorilor AT<sub>1</sub> asupra vaselor sanguine. Valsartanul nu are nici o activitate parțial agonistă asupra receptorilor AT<sub>1</sub> și prezintă o afinitate mai mare (de aproximativ 20000 ori) pentru receptorul AT<sub>1</sub>, decât pentru receptorul AT<sub>2</sub>. Valsartanul nu se leagă și nici nu blochează alți receptori hormonal sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară.

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută și sub numele de kininaza II, care transformă Ang I în Ang II și degradează bradikina. Deoarece nu prezintă efect asupra ECA și nu potențează bradikina sau substanța P, antagoniștii angiotensinei II sunt puțin probabil asociați cu tusea. În studiile clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei uscate a fost semnificativ mai mică ( $p < 0,05$ ) la pacienții tratați cu valsartan, decât la cei tratați cu un inhibitor ECA (2,6%, comparativ cu 7,9%). Într-un studiu clinic la pacienți cu istoric de tuse uscată în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA, 19,5% dintre subiecții în tratament cu valsartan și 19,0% dintre cei în tratament cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre cei tratați cu un inhibitor ECA ( $p < 0,05$ ).

#### Hipertensiune arterială

Administrarea valsartanului la pacienți cu hipertensiune arterială determină reducerea tensiunii sanguine, fără modificarea frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, după administrarea unei singure doze orale, efectul antihipertensiv apare în decurs de 2 ore, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale este atinsă în decurs de 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă peste 24 ore de la administrare. La administrarea unor doze repetate, efectul antihipertensiv este substanțial după două săptămâni, iar reducerea maximă a tensiunii arteriale este atinsă în decurs de 4 săptămâni și se menține în timpul unui tratament îndelungat. În asociere cu hidroclorotiazida se obține o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale. Întreruperea bruscă a tratamentului cu valsartan nu a fost asociată cu hipertensiunea arterială de rebound sau alte evenimente adverse clinice.

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, s-a observat că valsartanul a redus excreția urinară de albumină. Studiul MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) a evaluat reducerea excreției urinare a albuminei (EUA) cu valsartan (80-160 mg/o dată pe zi) și amlodipină (5-10 mg/o dată pe zi), la 332 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vârstă medie de 58 ani; 265 bărbați) cu microalbuminurie (valsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipină: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), cu tensiune arterială normală sau crescută și cu funcție renală păstrată (creatininemia  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). După 24 săptămâni de tratament, EUA a fost scăzută ( $p < 0.001$ ) cu 42% ( $-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% ÎI:  $-40,4$  până

la  $-19,1$ ) în grupul valsartan și cu aproximativ 3% ( $-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% ÎI:  $-5,6$  până la

14,9) în grupul amlodipină, cu toate că viteza de reducere a tensiunii arteriale a fost asemănătoare în ambele grupuri.

Un alt studiu (The Diovan Reduction of Proteinuria - DROP) a continuat evaluarea eficacității valsartanului în reducerea EUA la 391 pacienți hipertensivi (TA=150/88 mmHg) cu diabet zaharat tip 2, albuminurie (valoare medie=102  $\mu$ g/min; 20-700  $\mu$ g/min) și funcție renală păstrată (creatinemie medie = 80  $\mu$ mol/l). Pacienții au fost distribuiți randomizat în trei grupuri de tratament cu 3 doze diferite de valsartan (160, 320 și 640 mg/o dată pe zi), iar durata tratamentului a fost de 30 săptămâni. Obiectivul studiului a fost determinarea dozei optime de valsartan pentru reducerea EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2. După 30 săptămâni, valorile procentuale ale EUA au fost reduse semnificativ cu 36% față de valorile de bază cu valsartan 160 mg (95% ÎI: 22 până la 47%), și cu 44% cu valsartan 320 mg (95% ÎI: 31 până la 54%). Concluzia a fost că valsartanul, în doze de 160-320 mg, a determinat reduceri clinic semnificative ale EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2.

### Infarct miocardic recent

Studiul privind utilizarea valsartanului în infarctul miocardic acut (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial - VALIANT) a fost randomizat, controlat, multinațional, dublu-orb, efectuat la 14703 pacienți cu infarct miocardic acut și semne de insuficiență cardiacă congestivă și/sau disfuncție sistolică ventriculară stângă (manifestată ca fracție de ejeție  $\leq$  40% la ventriculografie cu radionuclid sau  $\leq$  35% la ecografie cardiacă sau angiografie ventriculară de contrast). Pacienții au fost distribuiți randomizat, la interval de 12 ore până la 10 zile de la debutul simptomelor infarctului miocardic, într-unul din cele trei grupuri de tratament, pentru un timp mediu de tratament de doi ani cu: valsartan, captopril, sau asocierea de valsartan și captopril. Durata medie de tratament a fost de doi ani. Criteriul final principal de evaluare a fost timpul până la deces, indiferent de cauză.

Valsartanul a fost la fel de eficace ca și captoprilul în reducerea mortalității de toate cauzele după infarct miocardic. Mortalitatea indiferent de cauză a fost similară în grupurile valsartan (19,9%), captopril (19,5%), și valsartan + captopril (19,3%). Asocierea valsartan și captopril nu a prezentat un beneficiu suplimentar față de captopril în monoterapie. Nu a existat vreo diferență în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză în funcție de vârstă, sex, rasă, tratamentele inițiale sau afecțiunile preexistente. Valsartanul a fost, de asemenea, eficace în prelungirea perioadei de până la decesul de cauză cardiovasculară, reducerea mortalității cardiovasculare, a spitalizării pentru insuficiență cardiacă, infarct miocardic recurent, stop cardiac resuscitat și hemoragie cerebrală non-fatală (criteriu secundar combinat).

Profilul de siguranță al valsartanului a fost concordant cu evoluția clinică a pacienților în tratament în perioada post-infarct miocardic. În ceea ce privește funcția renală, dublarea creatinemiei a fost observată la 4,2% dintre pacienții tratați cu valsartan, la 4,8% dintre pacienții tratați cu asocierea valsartan+captopril și la 3,4% dintre pacienții tratați cu captopril. Întreruperea tratamentului datorită unor tipuri diverse de disfuncții renale a apărut la 1,1% dintre pacienții tratați cu valsartan, la 1,3% dintre pacienții tratați cu asocierea valsartan+captopril și la 0,8% dintre pacienții tratați cu captopril. Evaluarea pacienților în perioada post-infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale. Nu a apărut vreo diferență în mortalitatea indiferent de cauză sau în morbiditate la administrarea de beta-blocante împreună cu asocierea valsartan + captopril, valsartan în monoterapie sau captopril în monoterapie. Indiferent de tipul de tratament, mortalitatea a fost mai scăzută în grupul pacienților tratați cu un beta-blocant, ceea ce sugerează că beneficiul cunoscut al beta-blocantului pentru această grupă de populație, a fost menținut și în acest studiu.

(40 mg, 80 mg, 160 mg)

### Insuficiență cardiacă

Studiul Valsartan Insuficiență cardiacă (Val-HeFT), multinațional, dublu-orb, a inclus 5010 pacienți cu insuficiență cardiacă (62% de clasă II NYHA, 36% - clasă III și 2% - clasă IV), fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) < 40% și diametrul intern diastolic al ventriculului stâng intern diastolic (DIDVS) > 2,9 cm/m<sup>2</sup>. Terapia de bază a inclus inhibitori ECA (93%), diuretice (86%), digoxină (67%) și beta-blocante (36%). Pacienții au fost urmăriți în medie aproximativ 2 ani. Doza medie zilnică de valsartan din studiul Val-HeFT a fost de 254 mg. Au fost stabilite două criterii finale principale de evaluare: mortalitatea de toate cauzele (timp până la deces) și morbiditatea prin insuficiență cardiacă (timp până la primul eveniment), definită ca mortalitate, moarte subită cu resuscitare, spitalizare pentru insuficiență cardiacă, precum și necesitate de medicamente inotrope administrate i.v. sau de vasodilatatoare pentru cel puțin 4 ore (fără spitalizare).

Mortalitatea indiferent de cauză a fost comparabilă (p=NS) pentru grupul valsartan (19,7%) și grupul placebo (19,4%). Beneficiul principal a fost reducerea riscului cu 27,5% (95% ÎI: 17 până la 37%) înainte de prima spitalizare la pacienții cu insuficiență cardiacă (13,9% vs. 18,5%). Rezultatele grupului placebo (criteriul compus de mortalitate și morbiditate a fost de 21,9% în grupul placebo vs. 25,4% în grupul valsartan) au fost mai bune la pacienții cu terapie triplă: un inhibitor ECA, un beta- blocant și valsartan.

Într-un subgrup al pacienților care nu au primit un inhibitor ECA (n=366), beneficiile asupra morbidității au fost cele mai mari. În acest subgrup, mortalitatea de toate cauzele a fost semnificativ mai scăzută, cu 33% (95% ÎI: -6% până la 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) în cazul tratamentului cu valsartan, comparativ cu placebo, iar riscul compus al mortalității și morbidității a fost redus semnificativ cu 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

La pacienții care au primit un inhibitor ECA, fără un beta-blocant, mortalitatea de toate cauzele a fost asemănătoare (p=NS) cu cea a grupului valsartan (21,8%) și grupului placebo (22,5%). Riscul compus al mortalității și morbidității a fost semnificativ redus cu 18,3% (95% ÎI: 8% până la 28%) cu valsartan, comparativ cu placebo (31,0% vs. 36,3%).

În studiul Val-HeFT, pacienții tratați cu valsartan au arătat ameliorări semnificative ale clasei NYHA, comparativ cu cei din grupul placebo, precum și ale simptomelor și semnelor clinice ale insuficienței cardiace, inclusiv dispneea, fatigabilitatea, edemele și murmurul respirator. Conform scalei de evaluare "Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life", calitatea vieții la pacienții tratați cu valsartan este superioară față de valorile inițiale și comparativ cu grupul placebo.

Fracția de ejeție la pacienții tratați cu valsartan a crescut semnificativ iar diametrul intern diastolic al ventriculului stâng (DIDVS) a scăzut semnificativ, față de valorile inițiale și comparativ cu grupul placebo.

### Blocada dublă a sistemului renină-angiotensină aldosteron (SRAA)

Două studii mari randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea combinației unui inhibitor ACE cu un blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de boli cardiovasculare sau cerebrovasculare, sau diabet zaharat tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și nefropatie diabetica. Aceste studii nu au arătat vre-un efect benefic semnificativ asupra funcției renale și/sau rezultatelor cardiovasculare și mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante și

pentru alți inhibitori ai ECA și blocante ale receptorilor angiotensinei II. Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu ar trebui utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetica.

Altitudine (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu conceput pentru a testa beneficiul asocierii de aliskiren la o terapie standard cu un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei II la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și maladii renale cronice, boli cardiovasculare, sau ambele. Studiul a fost stopat anticipat, din cauza unui risc crescut de rezultate negative.

Moartea de cauză cardiovasculară și accidentul vascular cerebral au fost numeric mai frecvente în grupul cu aliskiren, decât în grupul placebo, iar reacțiile adverse și evenimente adverse grave (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost raportate mai frecvent în grupul cu aliskiren, decât în grupul placebo.

### Copii și adolescenți

#### Hipertensiune arterială

Efectul antihipertensiv al valsartanului a fost evaluat în patru studii randomizate, dublu- orb, cu 561 pacienți copii, cu vârsta de la 6 până la 18 ani și 165 copii cu vârsta de la 1 până la 6 ani.

Tulburările renale și urinare, precum și obezitatea au fost afecțiunile clinice principale care ar fi putut contribui la dezvoltarea hipertensiunii arteriale la copiii participanți la studii.

#### Studii clinice la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste

Într-un studiu clinic cu 261 pacienți hipertensivi copii și adolescenți cu vârsta de la 6 până la 16 ani, pacienții cu greutatea corporală <35 kg au primit 10, 40 sau 80 mg valsartan pe zi (doze scăzute, medii și crescute), iar pacienții cu greutate corporală ≥35 kg au primit 20, 80 și 160 mg valsartan pe zi (doze scăzute, medii și crescute). După doua săptămâni de tratament, valsartanul a redus atât tensiunea arterială sistolică, cât și pe cea diastolică, cu valori dependente de doză.

Per total, cele trei nivele de dozare ale valsartanului (doze scăzute, medii și crescute) au redus semnificativ tensiunea arterială sistolică cu 8, 10, 12 mmHg față de valorile de bază. Pacienții au fost redistribuiți randomizat în două grupe de tratament, cu valsartan sau placebo. La pacienții care au continuat tratamentul cu doze medii sau crescute de valsartan, tensiunea arterială sistolică a fost, la sfârșitul studiului, cu -4 până la -7 mmHg mai scăzută decât la pacienții din grupul placebo. La pacienții care au primit doze scăzute de valsartan, tensiunea arterială sistolică a fost, la sfârșitul studiului, similară pacienților din grupul placebo. Per total, efectul antihipertensiv dependent de doză al valsartanului a fost prezent la toate subgrupurile demografice.

În al doilea studiu clinic cu 300 pacienți hipertensivi copii și adolescenți cu vârsta de la 6 și mai puțin de 18 ani, pacienții eligibili au fost distribuiți randomizat pentru tratament cu comprimate de valsartan sau enalapril timp de 12 săptămâni. Copii cu greutatea corporală ≥18 kg și <35 kg au primit valsartan 80 mg sau enalapril 10 mg; cei cu greutatea corporală ≥35 kg și <80 kg au primit valsartan 160 mg sau enalapril 20 mg; cei cu greutatea corporală ≥80 kg au primit valsartan 320 mg sau enalapril 40 mg. Scăderea tensiunii arteriale sistolice a fost similară la pacienții care au primit valsartan (15 mmHg) și enalapril (14 mmHg) (valoare de non-inferioritate  $p < 0,0001$ ). Rezultate relevante au fost observate pentru valorile tensiunii arteriale diastolice cu reduceri de 9,1 mmHg și 8,5 mmHg cu valsartan și, respectiv, enalapril.

Într-un al treilea studiu clinic, deschis, la care au participat 150 de pacienți hipertensivi pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, pacienții eligibili (TA sistolică  $\geq 95$ -a percentila pentru vârstă, sex și înălțime) au primit valsartan timp de 18 luni pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea. Dintre cei 150 de pacienți care au participat la acest studiu, 41 de pacienți au primit, de asemenea, medicație antihipertensivă concomitentă. Pacienții au fost repartizați conform categoriilor de greutate pentru dozele inițiale și de întreținere. Pacienții cu greutatea  $>18$  până la  $<35$  kg,  $\geq 35$  până la  $<80$  kg și  $\geq 80$  până la  $<160$  kg au primit 40 mg, 80 mg și 160 mg, iar dozele au fost ajustate la 80 mg, 160 mg și, respectiv, 320 mg după o săptămână. O jumătate dintre pacienții înrolați (50,0%, n=75) aveau BRC, 29,3% (44) dintre pacienți având BRC în stadiul 2 (GFR(rata filtrării glomerulară) 60 - 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) sau în stadiul 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Reducerea mediei ale tensiunii arteriale sistolice au fost de 14,9 mmHg la toți pacienții (valoare inițială de 133,5 mmHg), de 18,4 mmHg la pacienții cu BRC (valoare inițială de 131,9 mmHg) și de 11,5 mmHg la pacienții fără BRC (valoare inițială de 135,1 mmHg). Procentul de pacienți care au obținut un control general al TA (atât TA sistolică, cât și diastolică)  $<$  percentilul 95) a fost ușor mai mare în grupul BRC (79,5%) comparativ cu grupul non-BRC (72,2%).

#### Studii clinice la copii cu vârsta sub 6 ani

Au fost efectuate trei studii clinice pe 291 de pacienți cu vârste cuprinse între 1 și 5 ani. La studiu nu a participat copii cu vârsta sub 1 an.

. În primul studiu cu 90 de pacienți, nu a putut fi demonstrat răspunsul la doză, dar în cel de-al doilea studiu cu 75 de pacienți

dar al doilea studiu cu 75 de pacienți, utilizarea unor doze mai mari de valsartan a fost asociată cu reduceri mai mari ale valorilor tensiunii arteriale sistolice, însă această tendință, precum și eficacitatea tratamentului comparativ cu placebo, au fost fără semnificație statistică. Cel de-al treilea studiu a fost un studiu dublu-orb, randomizat, cu durata de 6 săptămâni, pentru a evalua răspunsul dozei de valsartan la 126 de copii cu vârste cuprinse între 1 și 5 ani cu hipertensiune arterială, cu sau fără BRC, randomizați fie la 0,25 mg/kg, fie la 4 mg/kg greutate corporală. La punctul final, reducerea tensiunii arteriale sistolice medii (MSBP)/ tensiunii arteriale diastolice medii (MDBP) cu valsartan 4,0 mg/kg comparativ cu valsartan 0,25 mg/kg a fost de 8,5/6,8 mmHg și, respectiv, 4,1/0,3 mmHg; (p=0,0157/p<0,0001).

În mod similar, subgrupul BRC a prezentat, de asemenea, reduceri ale MSBP/MDBP cu valsartan 4,0 mg/kg în comparație cu 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg față de 1,2/ +1,3 mmHg).

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația transmiterii rezultatelor studiilor cu valsartan la copii în insuficiență cardiacă și insuficiență cardiacă după infarct de miocard recent (pentru informații privind utilizarea la copii, vezi pct. 4.2).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală a valsartanului, concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse după 2-4 ore în cazul comprimatelor și după 1-2 ore în cazul soluției orale. Biodisponibilitatea medie absolută este de 23% în cazul comprimatelor și de 39% în cazul soluției orale. .Expunerea sistemică și concentrația plasmatică maximă a valsartanului este de aproximativ 1,7 ori și de 2,2 ori mai mare în cazul soluției în comparație cu comprimatele.

Alimentele scad expunerea (măsurată prin ASC) la valsartan cu aproximativ 40% și concentrația plasmatică maximeă (C<sub>max</sub>) cu aproximativ 50%, cu toate că după 8 ore, concentrațiile plasmatiche ale valsartanului sunt similare în cazul administrării cu



sau fără alimente. Scăderea ASC nu influențează semnificativ efectul terapeutic, de aceea valsartanul poate fi administrat cu sau fără alimente.

#### Distribuție

La starea de echilibru, volumul de distribuție al valsartanului administrat intravenos este de aproximativ 17 l, ceea ce arată că distribuția în țesuturi nu este importantă.

Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (94-97 %), mai ales de albuminele serice.

#### Metabolizare

Valsartanul nu este intens metabolizat, lucru dovedit prin procentul de metaboliți de aproximativ 20%. În plasmă a fost identificat un hidroximetabolit, la concentrații scăzute (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv farmacologic.

#### Excreție

Valsartanul prezintă o cinetică multi-exponențială ( $t_{1/2\alpha} < 1$  oră și  $t_{1/2\beta}$  de aproximativ 9 ore).

Valsartanul este eliminat prin excreție în fecale (aproximativ 83% din doză) și pe cale renală, în urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemodificată. După administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire plasmatic al valsartanului este de 6 ore.

#### Insuficiență cardiacă

Timpul mediu de atingere al concentrației plasmatică maxime și timpul de înjumătățire plasmatică al valsartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt asemănătoare cu cei ai voluntarilor sănătoși. Valorile ASC și  $C_{max}$  ale valsartanului sunt aproximativ proporționale cu creșterea dozei în intervalul clinic de dozaj recomandat (40 până la 160 mg, de două ori pe zi). Factorul mediu de acumulare este de aproximativ 1,7. Clearance-ul aparent al valsartanului după administrare orală este de aproximativ 4,5 l/oră. La pacienții cu insuficiență cardiacă, clearance-ul aparent nu este influențat de vârstă.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

La unii pacienți vârstnici activitatea antihipertensivă a valsartanului a fost mai mare decât la pacienții tineri; totuși, această diferență nu a avut vre-o semnificație clinică.

##### Insuficiență renală

Așa cum era de așteptat în cazul unui medicament la care clearance-ul renal reprezintă numai 30% din clearance-ul plasmatic total, nu a fost observată o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei: 20-50 ml/min). În prezent, la pacienții cu clearance-ul creatininei  $< 10$  ml/min și la pacienți dializați nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea în siguranță a medicamentului, de aceea valsartanul trebuie utilizat cu precauție pentru acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4). Valsartanul este legat în proporție mare de proteinele plasmatică și este puțin probabil să fie îndepărtat prin dializă.

##### Insuficiență hepatică

Aproximativ 70% din valsartan este eliminat prin bilă, în principal sub formă nemodificată. Valsartanul nu suferă nici o biotransformare notabilă. Aria de sub curba concentrațiilor plasmatică ale valsartanului în funcție de timp, ASC, a fost în medie de

două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, în comparație cu voluntarii sănătoși. Totuși, nu s-a observat o corelație între concentrațiile plasmatiche de valsartan și gradul disfuncției hepatice. Administrarea valsartanului nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu cu 26 pacienți hipertensivi copii cu vârsta de la 1 până la 16 ani, la care s-a administrat o doză unică de valsartan suspensie (în medie 0,9 până la 2 mg/kg, cu o doză maximă de 80 mg), clearance-ul (litri/oră/kg) valsartanului a fost același în cadrul întregii grupe de vârstă 1-16 ani și similar adulților care au primit aceeași formulare farmaceutică (vezi informațiile privind absorbția din punctul 5.2).

#### Insuficiență renală

Nu a fost studiată utilizarea valsartanului la pacienți copii cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la cei dializați, de aceea valsartanul nu este recomandat la aceste grupe de pacienți. La pacienți copii cu clearance-ul creatininei >30 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Se recomandă monitorizarea cu atenție a funcției renale și a potasemiei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice din studiile convenționale asupra siguranței farmacologice, toxicității la doze repetate, genotoxicității și potențialului carcinogen nu au evidențiat vre-un pericol deosebit pentru om.

Puii de șobolani din mame tratate cu doze toxice zilnice de 600 mg/kg în timpul ultimului trimestru de gestație și în perioada de alăptare, au prezentat o rată de supraviețuire ușor redusă, o creștere mai redusă în greutate și o ușoară întârziere a dezvoltării (detașare auriculară și deschiderea canalului extern) (vezi pct. 4.6). Dozele administrate la șobolani (600 mg/kg pe zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om, calculate ca  $\text{mg}/\text{m}^2$  suprafață corporală (calculule presupun o doză orală de 320 mg/zi, pentru un pacient de 60 kg).

În studiile non-clinice asupra siguranței farmacologice, dozele mari de valsartan (200 până la 600 mg/kg greutate corporală) administrate la șobolani, au determinat o reducere a parametrilor hematologici eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit) și semne de modificare a hemodinamicii renale (concentrații plasmatiche ușor crescute ale ureei și hiperplazia tubulilor renali, precum și bazofilie la masculi). Dozele administrate la șobolani (200 și 600 mg/kg pe zi) sunt de aproximativ 6 și 18 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om, calculate ca  $\text{mg}/\text{m}^2$  suprafață corporală (calculule presupun o doză orală de 320 mg/zi, pentru un pacient de 60 kg).

La marmosete, la doze similare, modificările au fost asemănătoare, însă mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au dus la nefropatie, cu creșterea valorilor concentrațiilor ureei și creatininei.

La ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor aparatului juxtaglomerular. Toate modificările

sunt atribuite acțiunii farmacologice a valsartanului, care determină hipotensiune prelungită, în special la marmosete. Pentru om, în cazul administrării dozelor recomandate de valsartan, hipertrofia celulelor aparatului juxtaglomerular nu pare a avea semnificație clinică.

#### Copii și adolescenți

Administrarea unor doze zilnice orale de valsartan de 1 mg/kg/zi (aproximativ 10-35% din doza maximă recomandată la copii de 4 mg/kg/zi) la puii de șobolani a determinat leziuni renale persistente, ireversibile. Aceste efecte reprezintă un rezultat așteptat și exagerat al

efectului farmacologic al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și al blocantelor de tip 1 al angiotensinei II; aceste efecte au apărut dacă șobolanii au fost tratați în primele 13 zile de viață.

Această perioadă corespunde la 36 săptămâni de sarcină la om, și ar putea fi extinsă până la 44 săptămâni după concepție. Puii de șobolan din studiu au fost tratați până în ziua a 70-a, iar efectele asupra dezvoltării renale (postnatal, la 4-6 săptămâni) nu pot fi excluse. Dezvoltarea funcțională renală este un proces continuu în primul an de viață la om. De aceea, importanța clinică pentru copiii cu vârsta de <1 an nu poate fi exclusă, în timp ce datele nonclinice nu indică probleme de siguranță pentru copii cu vârsta de peste 1 an.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Povidonă

Croscarmeloză sodică

Siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu.

#### *Film*

Hipromeloză

Dioxid de titan, (E 171)

Macrogol 4000

Oxid galben de fer (E 172)\*

Oxid roșu de fer (E 172)\*\*.

\* în Valsacor 160 mg comprimate filmate

\*\* în Valsacor 80 mg și 160 mg comprimate filmate

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

60 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pentru 80 mg:

Blistere din PVC-PE-PVDC/Al: 20, 30 sau 60 comprimate (2, 3 sau 6 blistere a câte 10 comprimate), în cutie.

Blistere din (PVC/PE/PVDC/Al): 14, 28 sau 56 comprimate (1, 2 sau 4 blistere a câte 14 comprimate), în cutie.

Blistere din (PVC/PE/PVDC/Al): 30 comprimate (2 blistere a câte 15 comprimate), în cutie.

Pentru 160 mg:

Blistere din PVC-PE-PVDC/Al: 20, 30 comprimate (2, 3 blistere a câte 10 comprimate), în cutie.

Blistere din PVC-PE-PVDC/Al: 14, 28 sau 56 comprimate (1, 2 sau 4 blistere a câte 14 comprimate), în cutie.

Blistere din PVC-PE-PVDC/Al: 30, 60 comprimate (2 sau 4 blistere a câte 15 comprimate) în cutie .

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DETINATORUL CERTIFICATULUI DE INREGISTRARE**

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Slovenia

## **8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

26655

26656

## **9. DATA AUTORIZĂRII**

14.12.2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>