

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valsacor 40 mg comprimate filmate
Valsacor 80 mg comprimate filmate
Valsacor 160 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 40 mg.
Fiecare comprimat filmat conține valsartan 80 mg.
Fiecare comprimat filmat conține valsartan 160 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

	comprimate filmate 40 mg	comprimate filmate 80 mg	comprimate filmate 160 mg
Lactoză	14,25 mg/comprimat	28,5 mg/comprimat	57 mg/comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatele filmate de 40 mg sunt rotunde, ușor biconvexe, de culoare galben-brun, cu linie mediană pe una dintre fețe.
Comprimatele filmate de 80 mg sunt rotunde, ușor biconvexe, de culoare roz, cu linie mediană pe una dintre fețe.
Comprimatele filmate de 160 mg sunt ovale, biconvexe, de culoare galben-brun, cu linie mediană pe una dintre fețe.

Comprimatele de toate cele trei concentrații pot fi divizate în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta de 6 până la 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

Tratarea pacienților adulți cu insuficiență cardiacă simptomatică când inhibitorii ECA nu sunt tolerați sau, la pacienții care nu tolerează beta-blocanții, ca terapie adjuvantă la inhibitorii când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu pot fi utilizați (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta de 6 până la 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

Tratarea pacienților adulți cu insuficiență cardiacă simptomatică când inhibitorii ECA nu sunt tolerați sau, la pacienții care nu tolerează beta-blocanții, ca terapie adjuvantă la inhibitorii ECA când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu pot fi utilizați (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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. La inițierea tratamentului va fi utilizat comprimatul divizabil de 40 mg. 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 în perioada post-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. Doza zilnică maximă administrată în studiile clinice a fost de 320 mg, fracționată în două prize zilnice.

Valsartan poate fi administrat împreună cu alte tratamente pentru insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, nu este recomandată tripla combinație dintre un inhibitor al ECA, valsartan și un beta-blocant sau un diuretic care economisește potasiul (vezi pct. 4.4. și 5.1).

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

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 antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). Pentru o scădere mai pronunțată a valorilor tensiunii arteriale, se poate adăuga un diuretic tiazidic.

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. La inițierea tratamentului va fi utilizat comprimatul divizabil de 40 mg.

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.

Valsartan 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 în perioada post-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. Doza zilnică maximă administrată în studiile clinice a fost de 320 mg, fracționată în două prize zilnice.

Valsartan poate fi administrat împreună cu alte tratamente pentru insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, nu este recomandată tripla combinație dintre un inhibitor al ECA, valsartan și un beta-blocant sau un diuretic care economisește potasiul (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții adulți cu clearance-ul creatininei >10 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2). Utilizarea concomitentă a valsartanului cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală ($\text{RFG} < 60$ ml/min/ $1,73$ m²) (vezi pct. 4.3).

Diabet zaharat

Utilizarea concomitentă a valsartanului cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 4.3).

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 6 până la 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 de peste 35 kg. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic. Dozele maxime utilizate în studiile clinice apar în tabelul următor, astfel încât dozele mai mari nu sunt recomandate.

Greutate	Doza maximă utilizată în studiile clinice
≥ 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. Totuși, siguranța și eficacitatea Valsacor la copiii cu vârsta de 1 până la 6 ani nu au fost stabilite.

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 până la 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 6 până la 18 ani cu insuficiență hepatică

Similar adulților, Valsacor este contraindicat la copiii cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază (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 adolescenți 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 colestază.
- Trimestrul doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă a Valsartan cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată cu aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.4 și 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.

Insuficiență 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). Utilizarea concomitentă a ARA II - inclusiv valsartan - sau a IECA cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.3 și 4.5).

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 stenoză 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 nicio modificare semnificativă a hemodinamicii renale, a concentrațiilor plasmaticice ale creatininei sau concentrațiilor plasmaticice ale ureei (BUN). Totuși, deoarece medicamentele care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron pot crește concentrațiile plasmaticice 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 cardiomiopatie 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 vreun beneficiu clinic suplimentar, însă riscul evenimentelor adverse a crescut, comparativ cu tratamentul în monoterapie cu medicamentele respective (vezi pct. 4.8 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 apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiune arterială, hiperkaliemie și funcție renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când Valsartan este utilizat în combinație cu un inhibitor al ECA. La pacienții cu insuficiență cardiacă, tripla combinație care constă într-un inhibitor al ECA, un beta-blocant și Valsartan nu a evidențiat niciun beneficiu clinic (vezi pct. 5.1). Această combinație crește aparent riscul apariției reacțiilor adverse și, prin urmare, nu este recomandată. De asemenea, nu este recomandată tripla combinație care constă într-un inhibitor al ECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și valsartan. Utilizarea acestor combinații trebuie să aibă loc sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Trebuie avută grijă la începerea tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Utilizarea Valsartan la pacienții cu insuficiență cardiacă determină, de regulă, scăderea tensiunii arteriale, cu toate acestea, întreruperea tratamentului din cauza hipotensiunii arteriale simptomatice persistente nu este, de obicei, necesară cu condiția să fie respectate instrucțiunile privind dozele (vezi pct. 4.2).

La pacienții a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, 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 blocant al receptorilor angiotensinei II, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea Valsartan să fie asociată cu afectarea funcției renale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Infarct miocardic recent

Asocierea de captopril și valsartan nu a evidențiat vreun beneficiu clinic suplimentar, însă riscul evenimentelor adverse a crescut, comparativ cu tratamentul în monoterapie cu medicamentele respective (vezi pct. 4.8 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 apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiune arterială, hiperkaliemie și funcție renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când Valsartan este utilizat în combinație cu un inhibitor al ECA. La pacienții cu insuficiență cardiacă, tripla combinație care constă într-un inhibitor al ECA, un beta-blocant și Valsartan nu a evidențiat niciun beneficiu clinic (vezi pct. 5.1). Această combinație crește aparent riscul apariției reacțiilor adverse și, prin urmare, nu este recomandată. De asemenea, nu este recomandată tripla combinație care constă într-un inhibitor al ECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și valsartan. Utilizarea acestor combinații trebuie să aibă loc sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Trebuie avută grijă la începerea tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Utilizarea Valsartan la pacienții cu insuficiență cardiacă determină, de regulă, scăderea tensiunii arteriale, cu toate acestea, întreruperea tratamentului din cauza hipotensiunii arteriale simptomatice persistente nu este, de obicei, necesară cu condiția să fie respectate instrucțiunile privind dozele (vezi pct. 4.2).

La pacienții a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, 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 blocant al receptorilor angiotensinei II, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea Valsartan să fie asociată cu afectarea funcției renale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică

Antecedente de angioedem

Angioedemul, inclusiv edemul laringian și glotic, ce determină obstrucția căilor aeriene și/sau edemul

feței, buzelor, faringelui, și/sau al limbii, a fost raportat la pacienții tratați cu valsartan; unii dintre acești pacienți au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ai ECA. Tratatamentul cu Valsacor 320 mg trebuie întrerupt imediat la pacienții care dezvoltă angioedem, și Valsacor 320 mg nu mai trebuie re-administrat (vezi pct. 4.8).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Copii și adolescenți

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 (vezi pct. 4.2 și 5.2). Este necesară monitorizarea cu atenție a funcției renale și a potasemiei, mai ales în prezența altor stări clinice (hipertermie, deshidratare) care pot modifica funcția renală. Utilizarea concomitentă a ARAII - inclusiv valsartan - sau a IECA cu aliskiren la pacienții cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Insuficiență hepatică

Similar adulților, valsartanul este contraindicat la copiii cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și coleastăză (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.

Atenționări speciale privind excipienții medicamentului

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

Blocajul dublu al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) cu ARAII, IECA sau aliskiren

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenelui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Utilizare concomitentă nerecomandată

Litiu

În timpul utilizării concomitente de litiu și inhibitori ECA, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și creșteri ale toxicității acestuia. Datorită lipsei datelor asupra utilizării concomitente de valsartan și litiu, această combinație nu este recomandată. În cazul în care combinația se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor concentrațiilor plasmatice ale litiului.

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.

Transportori hepatici

Datele in vitro indică faptul că valsartanul este substrat metabolic al transportorului hepatic de influx OATP1B1/OATP1B3 și al transportorului hepatic de eflux MRP2. Relevanța clinică a acestui fapt nu este cunoscută. Administrarea concomitentă de inhibitori ai transportorului de influx (de exemplu rifampicina, ciclosporină) sau transportorului de eflux (de exemplu ritonavir) poate crește expunerea sistemică la valsartan. Se recomandă atenție adecvată la inițierea sau întreruperea 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, furosemidă, 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 ARAII 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 (IECA) 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, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

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 profile de siguranță mai bine stabilite, 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 mg/m² (calcululele 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 ocazionale a 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), incluzând raportări izolate. 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 “cu frecvență necunoscută”.

Hipertensiune arterială

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută Scăderea hemoglobinemiei, scăderea hematocritului, neutropenie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută Reacții de hipersensibilitate, incluzând boala serului

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută Creșterea potasemiei, hiponatremie

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente Vertij

Tulburări vasculare

Cu frecvență necunoscută Vasculită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente Tuse

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente Durere abdominală

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută Creșterea concentrației enzimelor hepatice, incluzând creșterea bilirubinemiei

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută Angioedem, dermatită buloasă, erupție cutanată tranzitorie, prurit

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută Mialgie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută Deficiență și insuficiență renală, creșterea creatininemiei

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente Fatigabilitate

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială

Efectul antihipertensiv al valsartanului a fost evaluat în două studii randomizate, dublu-orb, cu 561 pacienți copii, cu vârsta de 6 până la 18 ani. Cu excepția unor tulburări izolate gastrointestinale (cum ar fi durere abdominală, greață, vărsături) și amețeli, între profilul de siguranță pentru copiii cu vârsta de 6 până la 18 ani și cel pentru adulți nu s-au observat diferențe în ceea ce privește tipul, frecvența și severitatea reacțiilor adverse.

Evaluarea neurocognitivă și dezvoltarea la pacienții copii cu vârsta de 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.

Într-un studiu dublu-orb, randomizat la 90 copii cu vârsta de 1 până la 6 ani, urmat de o perioadă de extensie deschisă de un an, au fost raportate două decese și un caz izolat de creșteri marcate ale transaminazelor hepatice. Aceste cazuri au apărut într-o grupă de populație cu afecțiuni comorbide semnificative. Relația cauzală cu valsartanul nu a putut fi determinată.

În alt studiu randomizat cu 75 copii cu vârsta de 1 până la 6 ani, în timpul tratamentului cu valsartan, nu au apărut creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice și nici decese.

Hiperkaliemia a fost mai frecvent observată la copii și adolescenții cu vârsta de 6 până la 18 ani cu afecțiuni cronice renale.

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)

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvență necunoscută Trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvență necunoscută Reacții de hipersensibilitate, incluzând boala serului

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente Hiperkaliemie

Frecvență necunoscută Creșterea potasemiei, hiponatremie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente Amețeli, amețeli posturale

Mai puțin frecvente Sincopă, cefalee

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente Vertij

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente Insuficiență cardiacă

Tulburări vasculare

Frecvente Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică

Cu frecvență necunoscută Vasculită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente Tuse

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente Greață, diaree

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută Creșterea concentrației enzimelor hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente Angioedem

Cu frecvență necunoscută Dermatită buloasă, erupție cutanată tranzitorie, prurit

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută Mialgie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente Deficiență și insuficiență renală

Mai puțin frecvente Insuficiență renală acută, creșterea creatininemiei

Cu frecvență necunoscută Creșterea uremiei

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente Astenie, fatigabilitate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului

național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

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. PROPRIETĂȚI 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 AT₁ care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute ale Ang II, după blocarea receptorului AT₁ prin valsartan, pot stimula receptorii liberi AT₂, care prezintă funcții antagoniste efectelor receptorilor AT₁ asupra vaselor sanguine. Valsartanul nu are nicio activitate parțial agonistă asupra receptorilor AT₁ și prezintă o afinitate mai mare (de aproximativ 20000 ori) pentru receptorul AT₁, decât pentru receptorul AT₂. Valsartanul nu se leagă și nici nu blochează alți receptori hormonal și 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 bradikinină. Deoarece nu prezintă efect asupra ECA și nu potențează bradikinină 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 ($p < 0,05$).

Post-infarct miocardic

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 ejeecție $\leq 40\%$ 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 mortalitatea de toate cauzele.

Valsartanul a fost la fel de eficace ca și captoprilul în reducerea mortalității de toate cauzele după infarct miocardic. Mortalitatea de toate cauzele 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 de toate cauzele 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 compus).

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 creatininemiei 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 de toate cauzele 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.

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/m², cu terapie inițială standard, care au fost aleși pentru a compara morbiditatea și mortalitatea în cazul utilizării valsartanului și placebo. 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 de toate cauzele 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. Frația 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.

Hipertensiune arterială

Administrarea valsartanului la pacienți cu hipertensiune arterială determină reducerea presiunii sanguine, fără modificarea frecvenței pulsului.

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 2-4 săptămâni și se menține în timpul unui tratament îndelungat. În asociere cu hidroclorotiazida se obține o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale.

Înteruperea 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 μg/min; amlodipine: 55,4 μg/min), cu tensiune arterială normală sau crescută și cu funcție renală păstrată (creatininemia <120 μmol/l). După 24 săptămâni de tratament, EUA a fost scăzută (p<0.001) cu 42% (-24,2 μg/min; 95% ÎI: -40,4 până la -19,1) în grupul valsartan și cu aproximativ 3% (-1,7 μg/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 μg/min; 20-700 μg/min) și funcție renală păstrată (creatininemie medie = 80 μmol/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.

Post-infarct miocardic

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 acut de miocard și semne de insuficiență cardiacă congestivă și/sau disfuncție sistolică ventriculară stângă (manifestată ca fracție de ejeție ≤ 40% la ventriculografie cu radionuclid sau ≤ 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 mortalitatea de toate cauzele.

Valsartanul a fost la fel de eficace ca și captoprilul în reducerea mortalității de toate cauzele după infarct de miocard. Mortalitatea de toate cauzele 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 de toate cauzele 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 compus).

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 creatininemiei 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 de toate cauzele 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.

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 ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) < 40% și diametrul intern diastolic al ventriculului stâng intern diastolic (DIDVS) > 2,9 cm/m², cu terapie inițială standard, care au fost aleși pentru a compara morbiditatea și mortalitatea în cazul utilizării valsartanului și placebo. 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 de toate cauzele 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 ejeecție 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.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat 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 6 până la 18 ani și 165 copii cu vârsta de 1 până la 6 ani.

Tulburările renale și urinare, precum și obezitatea au fost afecțiunile clinice principale care ar fi putut contribui la dezvoltare 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 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 două 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.

Într-un alt studiu clinic cu 300 pacienți hipertensivi copii și adolescenți cu vârsta de 6 până la 18 ani, pacienții eligibili au fost redistribuiți 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.

Studii clinice la copii cu vârsta sub 6 ani

Au fost efectuate două studii clinice, cu 90, respectiv, 75 pacienți cu vârsta de 1 până la 6 ani. La studiu nu a participat niciun copil cu vârsta sub 1 an. În primul studiu, eficacitatea valsartanului a fost confirmată comparativ cu placebo, fără a se putea demonstra dependența de doză. În al doilea studiu, 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. Datorită acestor rezultate, valsartanul nu este recomandat la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.8).

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 plasmatice 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. Alimentele scad expunerea (măsurată prin ASC) la valsartan cu aproximativ 40% și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, cu toate că după 8 ore, concentrațiile plasmatice 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 plasmatice (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 plasmatice 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.

Insuficiență cardiacă

Timpul mediu de atingere al concentrației plasmatice 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 vreo 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 plasmatice 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 nicio biotransformare notabilă. Aria de sub curba concentrațiilor plasmatice 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 plasmatice 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 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.

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 vreun 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 mg/m² suprafață (calcululele 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 mg/m² suprafață (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 I 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
Dioxid de 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 40 mg și 160 mg comprimate filmate

** în Valsacor 80 mg și 160 mg comprimate filmate

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

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

Blistere din PVC-PE-PVDC/Al

40 mg, 80 mg, 160 mg: cutii a 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120 și 180 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3612/2011/01-13

3613/2011/01-13

3614/2011/01-13

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: - Iulie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2018