

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diovan 40 mg comprimate filmate

Diovan 80 mg comprimate filmate

Diovan 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.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Diovan 40 mg: comprimate filmate ovale, ușor convexe, de culoare galbenă, cu margini teșite, prevăzute cu o linie mediană pe o față, marcate cu „D” de o parte și cu „O” de cealaltă parte a liniei mediane și cu „NVR” pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

Diovan 80 mg: comprimate filmate rotunde, ușor convexe, de culoare roșu deschis, cu margini teșite, prevăzute cu o linie mediană pe o față, marcate cu „D” de o parte și cu „V” de cealaltă parte a liniei mediane și cu NVR pe cealaltă.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Diovan 160 mg: comprimate filmate ovale, convexe, de culoare portocaliu cenușiu, prevăzute cu o linie mediană pe o față, marcate cu DX de o parte și de cealaltă a liniei mediane și cu NVR pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială (numai 40 mg)

Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani.

Hipertensiune arterială (numai 80 mg, 160 mg )

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți și al hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani.

#### Infarct miocardic recent (numai 40 mg, 80 mg și 160 mg)

Tratamentul pacienților stabili din punct de vedere clinic, cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție sistolică ventriculară stângă asimptomatică, după un infarct miocardic recent (12 ore-10 zile) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### Insuficiență cardiacă (numai 40 mg, 80 mg și 160 mg)

Tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă simptomatică când inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) 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

#### Hipertensiune arterială (numai 80 mg, 160 mg)

Doza inițială recomandată de Diovan este de 80 mg administrat o dată pe zi. Efectul antihipertensiv este evident în decurs de 2 săptămâni, iar efectele maxime sunt obținute în decurs de 4 săptămâni. La unii pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută la 160 mg, până la doza maximă de 320 mg.

De asemenea, Diovan poate fi administrat concomitent cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). La acești pacienți, administrarea asociată a unui diuretic, cum este hidroclorotiazida, va scădea chiar mai mult tensiunea arterială.

#### Infarct miocardic recent (40 mg, 80 mg și 160 mg)

La pacienții stabili din punct de vedere clinic, tratamentul poate fi inițiat, cel mai devreme, la 12 ore după producerea infarctului miocardic. După administrarea unei doze inițiale de 20 mg de două ori pe zi, dozele de valsartan trebuie ajustate prin creștere treptată până la 40 mg, 80 mg și 160 mg administrate de două ori pe zi, în cursul următoarelor câteva săptămâni. Doza inițială este obținută utilizând comprimatele divizibile de 40 mg.

Doza maximă atinsă este de 160 mg, administrată de două ori pe zi. În general, se recomandă ca pacienții să ajungă la administrarea unei doze de 80 mg de două ori pe zi la două săptămâni de la începerea tratamentului, iar doza țintă maximă de 160 mg administrată de două ori pe zi, să fie atinsă după trei luni, în funcție de tolerabilitatea pacientului. Dacă apare hipotensiunea arterială simptomatică sau disfuncția renală, trebuie avută în vedere o reducere a dozei.

Valsartanul poate fi utilizat la pacienții tratați cu alte medicamente utilizate în tratamentul post-infarct miocardic, de exemplu: trombolitice, acid acetilsalicilic, beta-blocante, statine și diuretice. Nu este recomandată asocierea cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

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

#### Insuficiență cardiacă (40 mg, 80 mg și 160 mg)

Doza inițială recomandată de Diovan este de 40 mg, administrată de două ori pe zi. Creșterea dozei la 80 mg și 160 mg administrate de două ori pe zi, trebuie făcută treptat, la intervale de cel puțin două săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate concomitent. Doza zilnică maximă utilizată în cadrul studiilor clinice a fost de 320 mg, administrată fracționat.

Valsartanul poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul insuficienței cardiace. 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 și evaluarea funcției renale.

## Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

### Pacienți vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții vârstnici.

### Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu un clearance al creatininei >10 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### Pacienți cu insuficiență hepatică

Diovan 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 pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără coleastăză, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg.

## Copii și adolescenți

### Hipertensiune arterială la copii și adolescenți

Pentru copiii și adolescenții care nu pot înghiți comprimatele, se recomandă utilizarea Diovan soluție orală. Expunerea sistemică și concentrația plasmatică maximă ale valsartan sunt de aproximativ 1,7 ori, respectiv de 2,2 ori mai mari pentru soluție comparativ cu comprimatele.

### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani

Pentru comprimatele Diovan, la copiii cu o greutate sub 35 kg doza inițială este de 40 mg administrată o dată pe zi și de 80 mg administrată o dată pe zi la copiii cu o greutate de cel puțin 35 kg. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale și tolerabilitate. Pentru dozele maxime evaluate în studiile clinice, vă rugăm să vizualizați tabelul de mai jos.

Dozele mai mari decât cele prezentate mai jos nu au fost studiate și, astfel, nu sunt recomandate.

Greutate	Doza maximă a comprimatului evaluată 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

Pentru copiii care au început deja tratamentul cu valsartan înainte de vârsta de șase ani, vă rugăm să consultați schema de tratament pentru soluția orală Diovan (Copii cu vârsta între 1 și 6 ani).

### Copii cu vârsta sub 6 ani

Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani și pentru cei care înghit cu dificultate comprimatele, se recomandă utilizarea Diovan soluție orală. Datele disponibile sunt prezentate la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Siguranța și eficacitatea utilizării Diovan la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite.

### Trecerea de la Diovan soluție orală la Diovan comprimate

Dacă trecerea de la Diovan soluție orală la Diovan comprimate este considerate esențială din punct de vedere clinic, inițial trebuie administrată aceeași doză în miligrame. Ulterior, trebuie efectuată o monitorizare frecventă a tensiunii arteriale, avându-se în vedere posibilitatea subdozării, și doza trebuie crescută în continuare în funcție de răspunsul tensiunii arteriale și tolerabilității.

### Administrarea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani cu insuficiență renală

Administrarea la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la copiii și adolescenții care efectuează ședințe de dializă nu a fost studiată, așadar, valsartanul nu este recomandat la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei

>30 ml/min. Funcția renală și concentrația plasmatică de potasiu trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Administrarea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani cu insuficiență hepatică

Similar adulților, Diovan este contraindicat la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și pacienți cu coleastăză (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). Există o experiență clinică limitată privind administrarea Diovan la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg la acești pacienți.

#### Insuficiență cardiacă și infarct miocardic recent la copii și adolescenți

Diovan nu este recomandat pentru tratamentul insuficienței cardiace sau al infarctului miocardic recent la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

#### Mod de administrare

Diovan poate fi administrat independent față de orarul meselor și trebuie administrat cu apă.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și coleastăză.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă a Diovan cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1)..

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

#### Hiperkaliemie

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului (heparină, etc.). Potasemia trebuie monitorizată, dacă se consideră necesar.

#### Insuficiență renală

Până în prezent, nu există experiență privind utilizarea în condiții de siguranță la pacienții cu un clearance al creatininei <10 ml/min și la cei care efectuează ședințe de dializă, prin urmare valsartanul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei >10 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Insuficiență hepatică

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

#### Pacienți cu depleție sodică și/sau depleție volemică

În cazuri rare, la pacienții cu depleție sodică severă și/sau depleție volemică, cum sunt cei tratați cu doze mari de diuretice, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică după inițierea tratamentului cu Diovan. Depleția sodică și/sau depleția volemică trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu Diovan, de exemplu prin scăderea dozei de diuretic.

#### Stenoză a arterei renale

Nu a fost stabilită siguranța utilizării Diovan la pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic.

Administrarea pe termen scurt de Diovan la doisprezece pacienți cu hipertensiune arterială renovasculară secundară, determinată de stenoza unilaterală de arteră renală, nu a indus nicio modificare semnificativă în ceea ce privește hemodinamica renală, creatininemia sau uremia. Cu toate

acestea, deoarece alte medicamente care interferează cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron pot crește uremia și creatininemia, la pacienți cu stenoză unilaterală de arteră renală, se recomandă monitorizarea funcției renale pe durata tratamentului cu valsartan.

#### Transplant renal

Până în prezent nu există experiență privind utilizarea în condiții de siguranță a Diovan la pacienții la care s-a efectuat recent transplant renal.

#### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu Diovan, deoarece sistemul renină-angiotensină al acestora nu este activat.

#### Stenoză a valvei aortice și mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

La fel ca în cazul tuturor celorlalte vasodilatatoare, este indicată o atitudine deosebit de precaută la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CMHO).

#### Sarcină

Nu trebuie inițiat tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la un tratament anti-hipertensiv alternativ, cu medicamente care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, să fie instituit un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Infarct miocardic recent (40 mg, 80 mg și 160 mg)

Asocierea de captopril și valsartan nu a demonstrat niciun beneficiu clinic suplimentar, însă riscul apariției evenimentelor adverse a fost crescut comparativ cu administrarea medicamentelor respective în monoterapie (vezi pct. 4.8 și 5.1). Prin urmare, nu este recomandată asocierea dintre valsartan și un inhibitor al ECA.

Inițierea tratamentului la pacienții post-infarct miocardic trebuie făcută cu prudență. Evaluarea pacienților post-infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Utilizarea Diovan la pacienții post-infarct miocardic duce frecvent la o reducere a tensiunii arteriale, dar, de regulă, întreruperea tratamentului din cauza hipotensiunii arteriale simptomatice persistente nu este necesară, dacă sunt urmate recomandările privind dozele (vezi pct. 4.2).

#### Insuficiență cardiacă (40 mg, 80 mg și 160 mg)

Riscul apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiune arterială, hiperkaliemie și funcție renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când Diovan 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 Diovan 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.

Inițierea tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie făcută cu prudență. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Utilizarea Diovan la pacienții cu insuficiență cardiacă duce frecvent la o scădere a tensiunii arteriale, dar, de regulă, întreruperea tratamentului din cauza hipotensiunii arteriale simptomatice persistente nu este necesară, dacă sunt urmate recomandările privind dozele (vezi pct. 4.2).

La pacienții a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei 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 Diovan să fie asociată cu afectarea funcției renale.

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

#### Istoric de edem angioneurotic

Cazuri de edem angioneurotic, inclusiv edem al laringelui și glotei, determinând obstrucția căilor aeriene și/sau umflarea feței, buzelor, faringelui și/sau limbii, au fost raportate la pacienții tratați cu valsartan; o parte din acești pacienți au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie. La pacienții care dezvoltă angioedem, administrarea de Diovan trebuie imediat întreruptă și administrarea nu trebuie să mai fie reluată (vezi pct. 4.8).

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și diminuarea 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 aliskirenului (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

Administrarea la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la copii și adolescenți care efectuează ședințe de dializă nu a fost studiată, așadar, valsartanul nu este recomandat la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei >30 ml/min (vezi pct. 4.2 și 4.5). Funcția renală și concentrația plasmatică de potasiu 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, probabil, vor afecta funcția renală.

##### Insuficiență hepatică

Ca și în cazul adulților, Diovan este contraindicat la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și la pacienții cu colestază (vezi pct. 4.3 și 5.2). Există o experiență clinică limitată privind administrarea Diovan la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg la acești pacienți.

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

##### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) la administrarea ARA, 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 aliskirenului, 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*

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și toxicității acestuia în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv Diovan. Dacă utilizarea acestei asocieri este necesară, se recomandă o monitorizare atentă a valorilor litemiei. Dacă se administrează și un diuretic, este posibil ca riscul toxicității litiului să fie și mai crescut.

##### *Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu și alte substanțe care pot crește potasemia*

Dacă se consideră necesară asocierea unui medicament care influențează potasemia cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

#### Utilizare concomitentă care necesită precauție

##### *Medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS), incluzând inhibitori selectivi COX-2, acid acetilsalicilic >3 g/zi și AINS neselectivi*

Atunci când antagoniștii angiotensinei II sunt administrați concomitent cu AINS, poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv. În plus, utilizarea concomitentă a antagoniștilor angiotensinei II cu AINS pot duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale și la creșterea potasemiei. Ca urmare, la începutul tratamentului se recomandă monitorizarea funcției renale precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

##### *Transportori*

Rezultatele unui studiu *in vitro* evidențiază faptul că valsartanul este un substrat al transportorului hepatic intracelular OATP1B1/OATP1B3 și al transportorului hepatic de eflux MRP2. Relevanța clinică a acestor rezultate este necunoscută. Administrarea concomitentă de inhibitori de transportor intracelular (de exemplu, rifampin, ciclosporină) sau de transportor de eflux (ritonavir) poate crește expunerea sistemică la valsartan. Se recomandă precauție la inițierea sau întreruperea tratamentului concomitent cu aceste medicamente.

##### *Alte interacțiuni*

În cadrul studiilor de interacțiune medicamentoasă cu valsartan, nu au fost constatate interacțiuni cu semnificație clinică între valsartan sau oricare dintre următoarele medicamente: cimetidină, warfarină, furosemidă, digoxină, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamidă.

#### Copii și adolescenți

În cazurile de hipertensiune arterială la copii și adolescenți, la care anomaliile renale preexistente sunt frecvente, se recomandă precauție la administrarea concomitentă de valsartan și alte substanțe care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron fapt care poate determina creșterea concentrației plasmatice a potasiului. Funcția renală și concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizate cu atenție.

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

### Sarcina

Nu se recomandă utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) 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).



Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitorii ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o mică creștere a gradului de risc. Deși nu există date epidemiologice provenite din studii controlate privind riscul indus de utilizarea ARAlI, pot exista riscuri similare în cazul acestei clase de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAlI este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute la un tratament anti-hipertensiv alternativ, cu medicamente care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu ARAlI trebuie să fie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAlI în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce toxicitate fetală la om (diminuare a funcției renale, oligohidramnios, întârziere a osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkalemie); vezi și pct. 5.3.

În cazul în care expunerea la ARAlI a avut loc începând cu cel de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAlI trebuie observați atent din punct de vedere al apariției hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea

Întrucât nu sunt disponibile informații privind utilizarea valsartanului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Diovan, fiind preferabil un alt tratament, cu un profil de siguranță mai bine stabilit în ceea ce privește alăptarea, în special dacă este vorba de alăptarea unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

#### Fertilitatea

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculul presupun administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că pot apărea amețeli sau epuizare.

### **4.8 Reacții adverse**

În studiile clinice controlate efectuate la pacienții adulți cu hipertensiune arterială, incidența globală a reacțiilor adverse (RA) a fost comparabilă cu cea pentru placebo și este în concordanță cu efectele farmacologice ale valsartanului. Incidența RA nu a părut să fie relaționată cu doza sau durata tratamentului și, de asemenea, nu a demonstrat nicio legătură cu sexul, vârsta sau rasa.

RA raportate în cadrul studiilor clinice, provenite din experiența de după punerea pe piață și din rezultatele testelor de laborator sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe.

#### **Reacții Adverse**

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, începând cu cele mai frecvente, după următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  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 gravității.

În cazul tuturor RA raportate după punerea pe piață și care privesc rezultatele testelor de laborator nu a fost posibilă includerea într-o categorie de frecvență și, ca urmare, acestea sunt menționate „cu frecvență necunoscută”.

▪ **Hipertensiune arterială**

<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	
Cu frecvență necunoscută	Scădere a valorii hemoglobinei, scădere a valorii hematocritului, neutropenie, trombocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilitate, incluzând boala serului
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Cu frecvență necunoscută	Creștere a potasemiei, hiponatremie
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Mai puțin frecvente	Vertij
<b>Tulburări vasculare</b>	
Cu frecvență necunoscută	Vasculită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente	Tuse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Mai puțin frecvente	Durere abdominală
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Cu frecvență necunoscută	Creștere a valorilor testelor funcției hepatice, inclusiv creșterea bilirubinemiei
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Cu frecvență necunoscută	Angioedem, dermatită buloasă, erupție cutanată tranzitorie, prurit
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală și disfuncție renală, creștere a creatininemiei
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Mai puțin frecvente	Oboseală

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială

Efectul antihipertensiv al valsartanului a fost evaluat în cadrul a două studii clinice randomizate, dublu-orb (fiecare urmată de o perioadă sau studiu de prelungire) și al unui studiu deschis. Aceste studii au inclus 711 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani, cu și fără boală renală cronică, dintre care 560 pacienți au administrat valsartan. Cu excepția tulburărilor gastro-intestinale izolate (cum sunt dureri abdominale, greață, vărsături) și amețelilor, nu au fost identificate diferențe relevante privind tipul, frecvența și severitatea reacțiilor adverse între profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani și cel raportat anterior la pacienții adulți.

Evaluarea neuro-cognitivă și cea legată de dezvoltarea pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani nu a arătat niciun impact general, clinic relevant, după tratamentul cu Diovan, administrat timp de până la un an.

A fost efectuată o analiză centralizată la 560 pacienți hipertensivi, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani), care au administrat fie valsartan în monoterapie [n=483], fie tratament antihipertensiv combinat, incluzând valsartan [n=77]. Dintre cei 560 pacienți, 85 (15,2%) au avut boală renală cronică (GFR inițială <90 ml/min și 1,73m<sup>2</sup>). Per total, 45 (8,0%) pacienți au întrerupt definitiv un studiu din cauza reacțiilor adverse. Un total de 111 (19,8%) pacienți au prezentat o reacție adversă la medicament, cefaleea (5,4%), amețelile (2,3%) și hiperkaliemia (2,3%) fiind cele mai frecvente. La pacienții cu boală renală cronică, reacțiile adverse cele mai frecvente au fost hiperkaliemia (12,9%), cefaleea (7,1%), valoare crescută a creatininemiei (5,9%) și hipotensiune arterială (4,7%). La pacienții fără boală renală cronică, reacțiile adverse cele mai frecvente au fost cefaleea (5,1%) și amețelile (2,7%). Reacțiile adverse au fost observate mai frecvent la pacienții care au administrat valsartan în asociere cu alte medicamente antihipertensive decât valsartan în monoterapie.

Efectul antihipertensiv al valsartanului la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani a fost evaluat în trei studii clinice, dublu-oarbe, randomizate (fiecare urmat de o extensie). În primul studiu, efectuat la 90 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 6 ani au fost observate două decese și cazuri izolate de creștere accentuată a valorilor serice ale transaminazelor hepatice. Aceste cazuri au apărut la un grup care a prezentat comorbidități semnificative. Nu a fost stabilită o relație cauzală cu Diovan. În cele două studii ulterioare în care au fost randomizați 202 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 6 ani, nu au avut loc creșteri semnificative ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice sau decese ca urmare a tratamentului cu valsartan.

Într-o analiză centralizată a celor două studii ulterioare efectuate la 202 copii hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 6 ani), toți pacienții au administrat valsartan în monoterapie în cadrul unor perioade dublu-oarbe (exclusiv perioada de retragere în care s-a administrat placebo). Dintre acestea, 186 pacienți au continuat fie în cadrul extensiei, fie în perioada de administrare în regim deschis. Dintre cei 202 pacienți, 33 (16,3%) au avut boală renală cronică (eGFR inițial <90 ml/min). În perioada dublu-oarbă, doi pacienți (1%) au întrerupt definitiv administrarea din cauza unui eveniment advers. În perioada de administrare în regim deschis sau în perioada de extensie a studiului, patru pacienți (2,1%) au întrerupt definitiv administrarea din cauza unui eveniment advers. În perioada de administrare în regim dublu-orb, 13 (7,0%) pacienți au prezentat minimum o reacție adversă. Cele mai frecvente reacții adverse au fost vărsături n=3 (1,6%) și diaree n=2 (1,1%). A apărut o reacție adversă ADR (diaree) în grupul care a prezentat boală renală cronică. În perioada de administrare în regim deschis, 5,4% pacienți (10/186) au prezentat minimum o reacție adversă. Cea mai frecventă reacție adversă a fost apetitul alimentar scăzut care a fost raportat de doi pacienți (1,1%). Atât în perioada de administrare în regim dublu-orb, cât și în perioada de administrare în regim deschis, hiperkaliemia a fost raportată la câte un pacient pentru fiecare perioadă. Nu au existat cazuri de hipotensiune arterială sau amețeli nici în perioada de administrare în regim dublu-orb, nici în perioada de administrare în regim deschis.

Hiperkaliemia a fost observată mai frecvent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 18 ani, cu boală renală cronică preexistentă. Riscul apariției hiperkaliemiei este mai mare la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani comparativ cu copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani.

Profilul de siguranță constatat în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienții adulți post-infarct miocardic și/sau cu insuficiență cardiacă este diferit față de profilul de siguranță general observat la pacienții hipertensivi. Acest lucru poate avea legătură cu patologia preexistentă a pacienților. RA care au apărut la pacienții adulți post-infarct miocardic și/sau cu insuficiență cardiacă sunt prezentate mai jos:

- **Post-infarct miocardic și/sau insuficiență cardiacă (studiate numai la pacienți adulți)**

<b>Tulburări hematologice și limfatiche</b>	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	

Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilitate, incluzând boala serului
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Mai puțin frecvente	Hiperkaliemie
Cu frecvență necunoscută	Creștere a potasemiei, 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
Cu frecvență necunoscută	Vasculită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente	Tuse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Mai puțin frecvente	Greață, diaree
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Cu frecvență necunoscută	Creștere a valorilor testelor funcției hepatice
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente	Angioedem
Cu frecvență necunoscută	Dermatită buloasă, erupție cutanată tranzitorie, prurit
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente	Insuficiență renală și disfuncție renală
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, creștere a creatininemiei
Cu frecvență necunoscută	Creștere a uremiei
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Mai puțin frecvente	Astenie, oboseală

#### 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 din România <http://www.anm.ro>.  
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
 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](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

##### Simptome

Supradozajul cu Diovan poate determina hipotensiune arterială marcată, care poate duce la alterarea stării de conștiență, colaps circulator și/sau șoc.

##### Tratament

Măsurile terapeutice depind de intervalul de timp scurs de la ingerare și de tipul și severitatea simptomelor, de primă importanță fiind stabilizarea parametrilor circulatorii.

Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie poziționat cu fața în sus, culcat pe spate și trebuie efectuată corecția volemică necesară.

Eliminarea valsartanului prin hemodializă este improbabilă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de angiotensină II, codul ATC: C09CA03

Valsartanul administrat oral este un antagonist activ, puternic și specific al receptorilor angiotensinei II (Ang II). El acționează selectiv asupra subtipului de receptori AT<sub>1</sub>, care determină efectele cunoscute ale angiotensinei II. După blocarea receptorilor AT<sub>1</sub> de către valsartan, concentrațiile plasmatice crescute de Ang II pot stimula receptorii AT<sub>2</sub> neblocăți, ceea ce pare să contrabalanseze efectul asupra receptorilor AT<sub>1</sub>. Valsartanul nu prezintă nicio activitate de tip agonist parțial asupra receptorilor AT<sub>1</sub> și are o afinitate mult mai mare (de aproximativ 20000 de ori) pentru receptorii AT<sub>1</sub> decât pentru receptorii AT<sub>2</sub>. Conform datelor cunoscute, valsartanul nu se leagă de și nu blochează receptorii altor hormoni sau canalele ionice cunoscute ca având rol important în reglarea cardiovasculară.

Valsartanul nu inhibă ECA (cunoscută și sub numele de kininază II), care convertește Ang I la Ang II și degradează bradikina. Întrucât nu există niciun efect asupra ECA și nicio potențare a bradikininei sau substanței P, este improbabil ca antagoniștii angiotensinei II să fie asociați cu tusea. În studiile clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei neproductive 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 efectuat la pacienți cu antecedente de tuse neproductivă în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA, 19,5% dintre pacienții tratați cu valsartan și 19,0% dintre cei tratați un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre pacienții tratați cu un inhibitor ECA ( $p < 0,05$ ).

#### Hipertensiune arterială (numai 80 mg, 160 mg)

Administrarea Diovan la pacienții hipertensivi a determinat scăderea tensiunii arteriale, fără modificarea frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, după administrarea unei doze orale unice, efectul antihipertensiv începe în decurs de 2 ore, iar scăderea maximă a valorilor tensiunii arteriale este obținută după 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă pe o perioadă de 24 ore după administrare. După administrarea de doze repetate, efectul antihipertensiv devine prezent în mod substanțial în decurs de 2 săptămâni, iar efectele maxime se obțin în decurs de 4 săptămâni și se mențin în cazul tratamentului pe termen lung. În cazul asocierii cu hidroclorotiazidă, se realizează o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu Diovan nu a fost asociată cu fenomene de rebound ale hipertensiunii arteriale sau cu alte evenimente clinice adverse.

La pacienții cu diabet zaharat tip 2 și microalbuminurie, s-a constatat că valsartanul reduce excreția urinară de albumină. Studiul MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) a comparat administrarea de valsartan (80-160 mg o dată pe zi) cu administrarea de amlodipină (5-10 mg o dată pe zi) în ceea ce privește reducerea excreției urinare de albumină (EUA) la 332 de pacienți cu diabet zaharat tip 2 (vârsta medie: 58 de ani; 265 de bărbați) cu microalbuminurie (valsartan: 58 μg/min; amlodipină: 55,4 μg/min), cu tensiune arterială normală sau crescută și cu funcția renală păstrată

(creatinemia <120 µmol/l). După 24 de săptămâni, EUA a fost redusă ( $p < 0,001$ ) cu 42% (-24,2 µg/min; Î 95% : între -40,4 și -19,1) prin administrarea de valsartan și cu aproximativ 3% (-1,7 µg/min; Î 95%: între -5,6 și 14,9) în cazul administrării de amlodipină, cu toate că ratele de reducere a valorilor tensiunii arteriale au fost similare în cele două grupuri.

Studiul Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) a examinat în mod suplimentar eficacitatea valsartanului în reducerea EUA la 391 de pacienți hipertensivi (TA = 150/88 mmHg) cu diabet zaharat de tip 2, albuminurie (valoarea medie = 102 µg/min; 20-700 µg/min) și cu funcția renală păstrată (valoarea medie a creatininei serice = 80 µmol/l). Pacienții au fost randomizați în grupuri pentru administrarea uneia dintre cele trei doze de valsartan (160, 320 și 640 mg o dată pe zi) și tratați timp de 30 de săptămâni. Scopul studiului a fost să determine doza de valsartan optimă pentru reducerea EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. După 30 de săptămâni, scăderea procentuală a EUA față de momentul inițial a fost semnificativă, de 36% pentru doza de valsartan 160 mg (Î 95%: între 22 și 47%) și de 44% pentru doza de valsartan 320 mg (Î 95%: între 31 și 54%). S-a concluzionat că o doză de valsartan de 160-320 mg generează reduceri semnificative clinic ale EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2.

#### Infarct miocardic recent (40 mg, 80 mg și 160 mg)

Studiul VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) a fost un studiu randomizat, controlat, multinațional, dublu orb, în care au fost incluși 14703 de pacienți cu infarct miocardic acut și cu semne, simptome sau elemente radiologice de insuficiență cardiacă congestivă și/sau dovezi de disfuncție sistolică a ventriculului stâng (manifestate ca fracție de ejecție  $\leq 40\%$ , determinată prin ventriculografie cu radionuclid sau FE  $\leq 35\%$  determinată prin ecocardiografie sau angiografie de contrast ventriculară). Pacienții au fost randomizați, în intervalul dintre 12 ore până la 10 zile de la instalarea simptomelor de infarct miocardic, în grupuri cărora li s-a administrat valsartan, captopril sau ambele. Durata medie de tratament a fost de doi ani. Criteriul final principal de evaluare a fost perioada de timp până la deces, indiferent de cauză.

Valsartanul a fost la fel de eficace ca și captoprilul în reducerea mortalității după infarctul miocardic, indiferent de cauză. Mortalitatea indiferent de cauză a fost similară în cazul administrării valsartanului (19,9%), captoprilului (19,5%) și asocierii valsartan și captopril (19,3%). Asocierea de valsartan și captopril nu a adus beneficii terapeutice suplimentare față de administrarea captoprilului în monoterapie. Nu a existat diferență între valsartan și captopril în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză, pe criterii de vârstă, sex, rasă, tratamente de fond sau patologie asociată. De asemenea, valsartanul a fost eficace în ceea ce privește prelungirea perioadei de timp până la mortalitatea de cauză cardiovasculară și reducerea incidenței acesteia, reducerea spitalizării din cauza insuficienței cardiace, recurenței infarctului miocardic, resuscitării stopului cardiac și accidentului vascular cerebral non-letal (criteriu final de evaluare secundar combinat).

Profilul de siguranță al valsartanului a fost concordant cu evoluția clinică a pacienților tratați în condiții de post-infarct miocardic. În ceea ce privește funcția renală, a fost observată dublarea valorii creatininei serice la 4,2% dintre pacienții tratați cu valsartan, la 4,8% dintre cei tratați cu valsartan plus captopril și la 3,4% dintre cei tratați cu captopril. Întreruperea tratamentului ca urmare a diferitelor tipuri de disfuncție renală a intervenit la 1,1% dintre pacienții tratați cu valsartan, la 1,3% dintre cei tratați cu valsartan plus captopril și la 0,8% dintre cei tratați cu captopril. Evaluarea pacienților post-infarct miocardic trebuie să includă o evaluare a funcției renale.

Nu au existat diferențe în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză ori mortalitatea sau morbiditatea cardiovasculară atunci când au fost administrate beta-blocante concomitent cu asocierea valsartan plus captopril, cu valsartan în monoterapie sau cu captopril în monoterapie. Indiferent de tratamentul medicamentos studiat, mortalitatea a fost mai mică la grupul de pacienți la care s-a administrat beta-blocant, ceea ce sugerează că beneficiul terapeutic cunoscut al beta-blocantelor la această populație s-a menținut în cadrul acestui studiu clinic.

#### Insuficiență cardiacă (40 mg, 80 mg și 160 mg)

Val-HeFT a fost un studiu clinic randomizat, controlat, multinațional care a comparat efectul valsartanului cu cel al placebo în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea și a fost efectuat la 5010 pacienți cu insuficiență cardiacă clasele NYHA II (62%), III (36%) și IV (2%), care utilizau tratament convențional și prezentau o valoare a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) <40% și diametru diastolic intern al ventriculului stâng (DDIVS) >2,9 cm/m<sup>2</sup>. Tratamentul de bază a inclus inhibitori ai ECA (93%), diuretice (86%), digoxină (67%) și beta-blocante (36%). Durata medie de urmărire în cadrul studiului a fost de aproape doi ani. Valoarea medie a dozei zilnice de Diovan utilizate în studiul clinic Val-HeFT a fost de 254 mg. Studiul a avut două criterii finale principale de evaluare: mortalitatea indiferent de cauză (perioada de timp până la deces) și criteriul de evaluare combinat reprezentat de mortalitate plus morbiditatea prin insuficiență cardiacă (perioada până la primul eveniment morbid) definită ca deces, moarte subită cu resuscitare, spitalizare din cauza insuficienței cardiace sau administrarea intravenoasă de medicamente inotrope sau vasodilatatoare timp de patru ore sau mai mult, fără spitalizare.

Mortalitatea indiferent de cauză a fost similară (p=NS) în cazul administrării valsartanului (19,7%) și placebo (19,4%). Beneficiul principal a fost reprezentat de o reducere cu 27,5% (ÎI 95%: între 17 și 37%) a riscului privind timpul până la prima spitalizare cauzată de insuficiența cardiacă (13,9% comparativ cu 18,5%). Rezultatele par să fie în favoarea placebo (în ceea ce privește criteriul compus din mortalitate și morbiditate rezultatele au fost de 21,9% pentru placebo comparativ cu 25,4% pentru valsartan) la acei pacienți cărora li s-a administrat tripla asociere dintre un inhibitor ECA, un beta-blocant și valsartan.

Cele mai mari beneficii din punct de vedere al morbidității au fost înregistrate într-un subgrup de pacienți la care nu s-a administrat un inhibitor ECA (n=366). În acest subgrup, mortalitatea indiferent de cauză a fost semnificativ redusă în cazul administrării de valsartan comparativ cu administrarea placebo, cu 33% (ÎI 95%: între -6% și 58%) (17,3% pentru valsartan față de 27,1% pentru placebo) iar riscul compus reprezentat de mortalitate și morbiditate a fost redus semnificativ, cu 44% (24,9% pentru valsartan față de 42,5% pentru placebo).

La pacienții tratați cu un inhibitor ECA, schema terapeutică neincluzând un beta-blocant, mortalitatea indiferent de cauză a fost similară (p=NS) în cazul administrării valsartanului (21,8%) și placebo (22,5%). Riscul compus reprezentat de mortalitate și morbiditate a fost redus semnificativ, cu 18,3% (ÎI 95%: între 8% și 28%), pentru valsartan comparativ cu placebo (31,0% față de 36,3%).

În populația totală a studiului Val-HeFT, pacienții tratați cu valsartan au prezentat o ameliorare semnificativă a clasei NYHA, precum și a semnelor și simptomelor insuficienței cardiace, ce includ dispnee, oboseală, edeme și raluri, comparativ cu placebo. Pacienții tratați cu valsartan au avut o calitate mai bună a vieții, demonstrată prin modificarea scorului Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life, de la momentul inițial al studiului până la încheierea acestuia, comparativ cu placebo. Frația de ejeție a crescut semnificativ iar DDIVS s-a redus semnificativ, de la momentul inițial al studiului până la încheierea acestuia la pacienții tratați cu valsartan comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Altele: 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 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 clinice randomizate, dublu-orb, efectuate la 561 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani și la 165 de pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani. Tulburările renale și urinare și obezitatea au fost condițiile medicale preexistente cele mai frecvente, care este posibil să fi contribuit la apariția hipertensiunii arteriale la copiii incluși în aceste studii.

#### Experiența clinică la copii cu vârsta de 6 ani și peste

Într-un studiu clinic efectuat la 261 de pacienți hipertensivi, copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, pacienților cu o greutate <35 kg li s-a administrat zilnic valsartan sub formă de comprimate, în doze de 10, 40 sau 80 mg (doze mici, medii și mari), iar pacienților cu o greutate ≥35 kg li s-a administrat zilnic valsartan sub formă de comprimate, în doze de 20, 80 și 160 mg (doze mici, medii și mari). La finalul a 2 săptămâni, valsartanul a redus atât tensiunea arterială sistolică, cât și pe cea diastolică, într-un mod dependent de doză. Per total, cele trei valori de doze de valsartan (mici, medii și mari) au redus în mod semnificativ tensiunea arterială sistolică cu 8, 10, respectiv 12 mm Hg față de momentul inițial. Pacienții au fost re-randomizați, fie pentru a li se administra aceeași doză de valsartan, fie pentru a trece la administrarea de placebo. La pacienții cărora li s-au administrat în continuare doze medii și mari de valsartan, tensiunea sistolică de bază a fost cu -4 și -7 mm Hg mai mică decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo. La pacienții cărora li s-a administrat o doză mică de valsartan, tensiunea arterială sistolică de bază a fost similară cu cea observată la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Per total, efectul antihipertensiv dependent de doză a fost consecvent la toate subgrupele demografice.

Într-un al doilea studiu clinic efectuat la 300 pacienți hipertensivi, copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani, pacienții eligibili au fost randomizați pentru a li se administra valsartan sau enalapril sub formă de comprimate, timp de 12 săptămâni. Copiilor cu greutatea cuprinsă între ≥18 kg și <35 kg li s-a administrat valsartan 80 mg sau enalapril 10 mg; celor cu greutatea cuprinsă între ≥35 kg și <80 kg li s-a administrat valsartan 160 mg sau enalapril 20 mg; celor cu greutatea ≥80 kg li s-a administrat valsartan 320 mg sau enalapril 40 mg. Scăderea tensiunii sistolice a fost comparabilă la pacienții cărora li s-au administrat valsartan (15 mmHg) și enalapril (14 mm Hg) (valoare p non-inferioritate <0,0001). Au fost observate rezultate consecvente pentru tensiunea arterială diastolică, cu reduceri de 9,1 mmHg și de 8,5 mmHg la administrarea de valsartan, respectiv enalapril.



Într-un al treilea studiu clinic, deschis, care a implicat 150 pacienți hipertensivi, copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, un procentaj de pacienți eligibili (TA sistolică  $\geq 95\%$  având în vedere vârsta, sexul și înălțimea) a administrat valsartan timp de 18 luni pentru evaluarea siguranței și tolerabilității. Dintre cei 150 pacienți care au participat la acest studiu, 41 pacienți au administrat concomitent și medicație antihipertensivă. Pacienții au primit doze în funcție de categoriile de greutate corporală pentru dozele inițiale și de întreținere. Pacienții cu greutate corporală  $\geq 18 - < 35$  kg,  $\geq 35 - < 80$  kg și  $\geq 80 - < 160$  kg au administrat 40 mg, 80 mg și 160 mg. Dozele au fost crescute până la 80 mg, 160 mg, respectiv 320 mg după o săptămână. O jumătate dintre pacienții înrolați (50,0%, n=75) au prezentat boală renală cronică, 29,3% (44) dintre pacienți având boală renală cronică stadiu 2 (GFR 60 – 89 ml/min și 1,73m<sup>2</sup>) sau stadiu 3 (GFR 30-59 ml/min și 1,73m<sup>2</sup>). Scăderea medie a tensiunii arteriale sistolice a fost de 14,9 mmHg la toți pacienții (valoarea inițială 133,5 mmHg), 18,4 mmHg la pacienții cu boală renală cronică (valoare inițială 131,9 mmHg) și 11,5 mmHg la pacienții fără boală renală cronică (valoare inițială 135,1 mmHg). Procentajul de pacienți care au obținut control total al TA (TA sistolică și diastolică  $< 95\%$ ) a fost ușor mai mare în grupul de pacienți cu boală renală cronică (79,5%) comparativ cu grupul de pacienți fără boală renală cronică (72,2%).

#### Experiența clinică la copii cu vârsta sub 6 ani

Au fost efectuate trei studii clinice la 291 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani. În aceste studii nu au fost incluși copiii cu vârsta sub 1 an.

În primul studiu, efectuat la 90 pacienți, nu a putut fi demonstrat un răspuns la doză, dar în al doilea studiu, efectuat la 75 pacienți, dozele mai mari de valsartan au fost asociate cu reduceri mai mari ale tensiunii arteriale.

Al treilea studiu a fost un studiu randomizat, dublu-orb, cu durata de 6 săptămâni, care a evaluat răspunsul la doza de valsartan la 126 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani, cu hipertensiune arterială, cu sau fără boală renală cronică, randomizați pentru a li se administra fie 0,25 mg/kg, fie 4 mg/kg corp. La momentul final, scăderea tensiunii arteriale sistolice medii (MSBP)/tensiunii arteriale diastolice medii (MDBP) la administrarea valsartan 4,0 mg/kg comparativ cu valsartan 0,25 mg/kg a fost de 8,5/6,8 mmHg, respectiv 4,1/0,3 mmHg; (p=0,0157/p<0,0001). În mod similar, subgrupul de pacienți cu boală renală cronică a evidențiat scăderi ale MSBP/MDBP și la administrarea valsartan 4,0 mg/kg comparativ 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 de a depune rezultatele studiilor efectuate cu Diovan la toate subgrupurile de copii și adolescenți în insuficiență cardiacă și insuficiență cardiacă după infarct miocardic recent. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală a valsartanului în monoterapie, concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse în 2 – 4 ore de la administrarea de comprimate și în 1–2 ore după administrarea sub formă de soluție. Biodisponibilitatea medie absolută este de 23% în cazul administrării de comprimate și de 39% în cazul administrării sub formă de soluție. Expunerea sistemică și concentrația plasmatică maximă ale valsartan sunt de aproximativ 1,7 ori, respectiv de 2,2 ori mai mari pentru soluție comparativ cu comprimatele.

Administrarea împreună cu alimentele scade expunerea la valsartan (exprimată prin ASC) cu aproximativ 40% și concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) cu aproximativ 50%, deși după aproximativ 8 ore de la administrarea dozei concentrațiile plasmatiche ale valsartanului sunt similare la grupul cu administrare în condiții de repaus alimentar și la cel cu administrare împreună cu alimente. Totuși, această scădere a ASC nu este însoțită de reducerea semnificativă clinic a efectului terapeutic și, prin urmare, administrarea valsartanului poate să se facă însoțită sau nu de alimente.

### Distribuție

La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție al valsartanului după administrarea intravenoasă este de aproximativ 17 litri, indicând faptul că acesta nu se distribuie la nivel tisular într-o proporție importantă. Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (94-97%), îndeosebi de albuminele plasmatică.

#### Biotransformare

Biotransformarea valsartanului nu se face într-o proporție mare, întrucât numai aproximativ 20% din doză este recuperată sub formă de metaboliți. Au fost identificate în plasmă concentrații mici ale unui metabolit hidroxilat (mai puțin de 10% din ASC pentru valsartan). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

#### Eliminare

Valsartanul se caracterizează printr-o cinetică multiexponențială a metabolizării ( $t_{1/2\alpha} < 1$  oră și  $t_{1/2\beta}$  de aproximativ 9 ore). Valsartanul este eliminat în principal prin excreție biliară în materiile fecale (aproximativ 83% din doză) și pe cale renală, în urină (aproximativ 13% din doză), în cea mai mare parte sub formă nemodificată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire plasmatică al valsartanului este de 6 ore.

#### Pacienții cu insuficiență cardiacă (40 mg, 80 mg și 160 mg)

La pacienții cu insuficiență cardiacă, timpul mediu până la atingerea concentrațiilor plasmatică maxime și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ale valsartanului sunt similare cu cele observate la voluntarii sănătoși. Valorile ASC și  $C_{max}$  ale valsartanului cresc aproape proporțional cu creșterea dozei în intervalul de doze terapeutice (între 40 și 160 mg de 2 ori pe zi). Media factorului de acumulare este de aproximativ 1,7. Clearance-ul aparent al valsartanului după administrarea orală este de aproximativ 4,5 l/oră. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă, vârsta nu influențează clearance-ul aparent.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți vârstnici

La unii subiecți vârstnici s-au observat expuneri sistemice la valsartan întrucâtva mai mari decât la subiecții tineri; totuși, acest lucru nu s-a dovedit să aibă o semnificație clinică.

##### Insuficiență renală

După cum era de așteptat pentru un medicament cu un clearance-ul renal de numai 30% din clearance-ul plasmatic total, nu s-a constatat nicio corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan. De aceea, nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $> 10$  ml/min). În prezent, nu există experiență privind utilizarea în condiții de siguranță la pacienții cu un clearance al creatininei  $< 10$  ml/min și la cei care efectuează ședințe de dializă și, ca urmare, valsartanul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și este puțin probabil să fie eliminat prin dializă.

##### Insuficiență hepatică

Aproximativ 70% din doza absorbită este eliminată prin bilă, în principal sub formă nemodificată. Valsartanul nu suferă nicio biotransformare notabilă. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată s-a constatat o dublare a expunerii (ASC), comparativ cu subiecții sănătoși. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio corelație între concentrațiile plasmatică de valsartan și gradul disfuncției hepatice. Diovan nu a fost studiat la pacienții cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

##### Copii și adolescenți

Într-un studiu efectuat la 26 pacienți copii și adolescenți hipertensivi (cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani) cărora li s-a administrat o doză unică de valsartan sub formă de suspensie (doza medie: 0,9 până la 2 mg/kg, cu o doză maximă de 80 mg), clearance-ul (litri/oră/kg) valsartanului a fost comparabil în intervalul de vârstă cuprins între 1 și 16 ani și similar celui al adulților cărora li s-a administrat aceeași formă farmaceutică (vezi informațiile privind absorbția la pct. 5.2).

#### Insuficiență renală

Administrarea la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la copii și adolescenți care efectuează ședințe de dializă nu a fost studiată, așadar, valsartanul nu este recomandat la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei >30 ml/min. Funcția renală și concentrația plasmatică de potasiu trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.5).

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

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg și zi) în timpul ultimelor zile de gestație și lactației au determinat o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detășare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6).

Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile non-clinice de siguranță, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg) a provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, hemoglobina, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculul ia în considerare o administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuțele marmoset, în cazul administrării de doze echivalente, modificările au fost similare dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie însoțită de creștere a uremiei și a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecința acțiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuțele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

#### Copii și adolescenți

La șobolanii nou-născuți/pui (cu vârsta cuprinsă între ziua 7 postnatală și ziua 70 postnatală) administrarea orală de doze zilnice de valsartan de 1 mg/kg și zi (aproximativ 10-35% din doza maximă recomandată la pacienții copii și adolescenți de 4 mg/kg și zi cu expunere sistemică) a avut consecințe renale persistente și ireversibile. Aceste efecte menționate mai sus constituie un efect farmacologic anticipat exagerat al inhibitorilor ECA și antagoniștilor angiotensinei II; astfel de efecte sunt observate dacă șobolanii sunt tratați în primele 13 zile de viață. La om, această perioadă coincide cu cele 36 de săptămâni de sarcină care, ocazional, se poate prelunge până la 44 de săptămâni de la concepție. Șobolanilor pui incluși în studiul efectuat cu valsartan li s-au administrat doze până în ziua 70, iar efectele asupra maturizării renale (4-6 săptămâni postnatale) nu pot fi excluse. Maturizarea funcției renale este un proces continuu în primul an de viață la om. În consecință, nu poate fi exclusă o relevanță clinică la copii <1 an, în timp ce datele preclinice nu ridică probleme de siguranță la administrarea la copii cu vârsta peste 1 an.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină  
Crospovidonă tip A  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### *Film*

##### Diovan 40 mg

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 8000  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid negru de fier (E172)

##### Diovan 80 mg

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 8000  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)

##### Diovan 160 mg

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 8000  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid negru de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioadă de valabilitate**

3 ani.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 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 sau PVC-PVDC/Al  
Cutii care conțin: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 comprimate filmate

Blistere cu calendar din PVC-PE-PVDC/Al sau PVC-PVDC/Al  
Cutii care conțin: 14, 28, 56, 98, 280 comprimate filmate

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC-PE-PVDC/Al sau PVC-PVDC/Al  
Cutii care conțin: 56x1, 98x1, 280x1 comprimate filmate

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

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Novartis Pharma GmbH,  
Roonstrasse 25, D - 90429 Nürnberg, Germania

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

3945/2011/01-30  
3946/2011/01-30  
3947/2011/01-30

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2011

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2021