

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valsacor 320 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 320 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

- lactoză: 114 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare brun deschis, biconvexe, cu linie mediană pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hipertensiune arterială

Doza inițială de Valsacor recomandată 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 administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). Asocierea unui diuretic, cum este hidroclorotiazida va scădea și mai mult tensiunea arterială la acești pacienți.

Informații suplimentare cu privire la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei de medicament.

Insuficiență renală

La pacienții adulți cu clearance-ul creatininei >10 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2). Utilizarea concomitentă a valsartanului cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (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 și la pacienții cu colestază (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). La pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu hipertensiune arterială

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 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	Dozele maxime studiate în cadrul studiilor 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 mai mică de 6 ani

Datele disponibile sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Cu toate acestea, siguranța și eficacitatea utilizării Valsacor la copii cu vârsta între 1 și 6 ani nu au fost stabilite.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, cu insuficiență renală

Nu a fost studiată utilizarea valsartanului la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la copii și adolescenți care efectuează ședințe de dializă, prin urmare valsartan nu este recomandat la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei >30 ml/min. Este necesară monitorizarea cu atenție a funcției renale și a potasemiei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, cu insuficiență hepatică

Similar adulților, Valsacor este contraindicat la copiii și adolescenții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și la cei cu colestază (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). Experiența clinică cu privire la utilizarea Valsacor la copii și adolescenți 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 în 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

Valsacor poate fi administrat independent de mese 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.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Utilizarea concomitentă a antagoniștilor receptorilor angiotensinei (ARA II) - inclusiv valsartan - sau a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) 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

Hiperkaliemia

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 plasmatice de potasiu (heparină, etc.). Dacă este necesar, se recomandă monitorizarea potasemiei.

Insuficiența renală

În prezent, nu există date despre utilizarea în siguranță la pacienții cu clearance al creatininei <10 ml/min și la cei care efectuează ședințe de dializă, prin urmare, valsartanul trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți. La pacienții adulți cu clearance al creatininei >10 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Utilizarea concomitentă a Valsartan cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.3 și 5.1)

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 de arteră renală

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 plasmatice ale creatininei sau concentrațiilor plasmatice ale ureei (BUN). Cu toate acestea, deoarece administrarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron pot crește concentrațiile plasmatice ale ureei și creatininei la pacienții cu stenoză unilaterală de arteră renală, se recomandă monitorizarea funcției renale a pacienților tratați cu valsartan.

Transplant renal

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

Hiperaldosteronism primar

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

Stenoza valvei aortice și mitrale, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

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

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, pacienții care intenționează să rămână gravide trebuie trecute 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).

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. Tratamentul 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, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului 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, blocaților 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 blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Alte afecțiuni date de stimularea sistemului renină-angiotensină

La pacienții la care funcția renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină (cum sunt pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă), tratamentul cu inhibitori ECA a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și, în cazuri rare, cu insuficiență renală acută și/sau deces. Deoarece valsartanul este antagonist al angiotensinei II, nu poate fi exclus faptul că utilizarea valsartanului poate fi asociată cu deteriorarea funcției renale.

Copii și adolescenți cu insuficiență renală

Nu există date despre utilizarea valsartanului la copiii și adolescenții cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la cei care efectuează ședințe de dializă, prin urmare valsartanul nu este recomandat la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la copiii și adolescenții cu clearance-ul creatininei >30 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2). Este necesară monitorizarea cu atenție a funcției renale și a potasemiei în timpul tratamentului cu valsartan, mai ales în prezența altor stări clinice (febră, 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).

Copii și adolescenți cu insuficiență hepatică

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Litiu

În timpul utilizării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și creșteri ale toxicității acestuia. Din cauza lipsei de experiență în ceea ce privește utilizarea concomitentă de valsartan și litiu, această administrare concomitentă nu este recomandată. În cazul în care administrare concomitentă se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrației plasmatice a litiului.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare ce conțin potasiu, care pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice de potasiu.

Dacă este necesară utilizarea concomitentă de valsartan și medicamente care afectează concentrațiile plasmatice ale potasiului, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice 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 deteriorare a funcției renale și la creșterea concentrațiilor plasmatice 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).

Datele 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; cu toate acestea, 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. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, la pacientele care intenționează să rămână gravide tratamentul trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive care prezintă un profil al siguranței bine stabilit în cursul 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 expunerea la tratamentul cu ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină induce toxicitate fetală la om (afectarea 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 funcției reproductive la șobolani masculi sau femele, după administrarea unor doze de până la 200 mg/kg/zi, ceea ce reprezintă de 6 ori doza maximă recomandată la om, în mg/m² (calculule presupun utilizarea unei doze orale de 320 mg/zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

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

Nu au fost efectuate studii privind 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 Insuficiență renală și disfuncție 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 cuprinsă între 6 și 18 ani. Cu excepția unor tulburări izolate gastrointestinale (cum sunt durere abdominală, greață, vărsături) și amețeli, între profilul de siguranță pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 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 și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 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 cuprinsă între 1 și 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 cuprinsă între 1 și 6 ani, în timpul tratamentului cu valsartan, nu au apărut creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice și nici decese.

Hiperkaliemia a fost mai frecvent observată la copii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 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 de miocard și/sau insuficiență cardiacă (numai pentru pacienți adulți)

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută Trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută Reacții de hipersensibilitate, incluzând boala serului

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente Hiperkaliemie

Cu 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 Insuficiență renală și disfuncție 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 determina alterarea stării de conștiență, colaps circulator și/sau șoc.

Tratament

Măsurile terapeutice depind de perioada care a trecut de la ingerare 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 de angiotensină 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 receptorii AT₁, decât pentru receptorii AT₂. Valsartanul nu se leagă și nici nu blochează alți receptori hormonal sau canale ionice importante în reglarea cardiovasculară.

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

Hipertensiune arterială

Administrarea valsartanului la pacienți cu hipertensiune arterială determină scăderea tensiunii arteriale, fără modificarea frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, după administrarea unei doze orale unice, efectul antihipertensiv apare în decurs de 2 ore, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale este atinsă în decurs de 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă peste 24 ore de la administrare. La administrarea unor doze repetate, efectul antihipertensiv este substanțial după două săptămâni, iar reducerea maximă a tensiunii arteriale este atinsă în decurs de 4 săptămâni și se menține în timpul unui tratament îndelungat. În asociere cu hidroclorotiazida se obține o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale.

Înteruperea bruscă a tratamentului cu valsartan nu a fost asociată cu hipertensiunea arterială de rebound sau alte evenimente clinice adverse.

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; amlodipină: 55,4 μg/min), cu tensiune

arterială normală sau mare și cu funcție renală păstrată (creatininemia <120 μmol/l). După 24 săptămâni de tratament, EUA a fost redusă (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. Studiul DROP (The valsartan Reduction of Proteinuria) 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.

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 criteriile 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 și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani și 165 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani. Tulburările renale și urinare, precum și obezitatea au fost afecțiunile clinice principale care ar fi putut contribui la dezvoltarea hipertensiunii arteriale la copiii participanți la studii.

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

Într-un studiu clinic cu 261 pacienți hipertensivi copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 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 mici, medii și mari). 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 mici, medii și mari) 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 mari de valsartan, tensiunea arterială sistolică a fost, la sfârșitul studiului, cu -4 până la -7 mmHg mai mică decât la pacienții din grupul placebo. La pacienții care au primit doze mici 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 cuprinsă între 6 și 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.

Experiența clinică la copiii cu vârsta sub 6 ani

Au fost efectuate două studii clinice, cu 90, respectiv, 75 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 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. Din cauza acestor rezultate, valsartanul nu este recomandat la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.8).

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu valsartan la toate subgrupurile de copii și adolescenți în insuficiența cardiacă și insuficiența cardiacă după infarctul 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 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

Metabolizarea valsartanului nu se face într-o proporție mare, întrucât numai aproximativ 20% din doză este recuperată sub formă de metaboliți.

În plasmă a fost identificat un hidroximetabolit, la concentrații scăzute (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv farmacologic.

Eliminare

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 biliară în materiile 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 plasmatică prin eliminare al valsartanului este de 6 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La unii pacienți vârstnici s-au observat expuneri sistemice la valsartan ușor mai mari 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. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei: 20-50 ml/min). În prezent, la pacienții cu clearance al creatininei < 10 ml/min și la pacienți care efectuează ședințe de dializă nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea în siguranță a medicamentului, de aceea valsartanul trebuie utilizat cu precauție pentru acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4). Valsartanul este legat în proporție mare de proteinele plasmatică și este puțin probabil să fie îndepărtat prin dializă.

Insuficiență hepatică

Aproximativ 70% din valsartan este eliminat pe cale biliară, în principal sub formă nemodificată. Valsartanul nu suferă nicio biotransformare notabilă. Aria de sub curba concentrațiilor plasmatică ale valsartanului în funcție de timp, ASC, a fost în medie de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, în comparație cu voluntarii sănătoși. Cu toate acestea, nu s-a observat o corelație între concentrațiile plasmatică 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 cuprinsă între 1 și 16 ani, la care s-a administrat o doză unică de suspensie de valsartan (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 cărora li s-a administrat aceeași formulare farmaceutică.

Insuficiență renală

Nu a fost studiată utilizarea valsartanului la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min și la pacienții copii și adolescenți care efectuează ședințe de dializă, prin urmare valsartanul nu este recomandat la aceste grupe de pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei > 30 ml/min. 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. La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg/zi) în timpul ultimelor zile 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/m^2 suprafață (calculule presupun o doză orală de 320 mg/zi, pentru un pacient de 60 kg).

În studiile non-clinice asupra siguranței farmacologice, dozele mari de valsartan (200 până la 600 mg/kg greutate corporală) administrate la șobolani, au determinat o reducere a parametrilor hematologici eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit) și semne de modificare a hemodinamicii renale (concentrații plasmatiche ușor crescute ale ureei și hiperplazia tubulilor renali, precum și bazofilie la masculi). Dozele administrate la șobolani (200 și 600 mg/kg pe zi) sunt de aproximativ 6 și 18 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om, calculate ca 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

Doza zilnică administrată pe cale orală la șobolani nou-născuți/tineri (din ziua 7 până în ziua 70 postnatală) cu valsartan în doză de 1 mg/kg pe zi (aproximativ 10-35% din doza maximă recomandată pentru copii și adolescenți de 4 mg/kg pe zi pe bază de expunere sistemică) a determinat leziuni renale persistente, ireversibile. Aceste efecte reprezintă un rezultat așteptat și exagerat al efectului farmacologic al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și al blocantelor de tip 1 al angiotensinei II; aceste efecte au apărut dacă șobolanii au fost tratați în primele 13 zile de viață. Această perioadă corespunde la 36 săptămâni de sarcină la om, și ar putea fi extinsă până la 44 săptămâni după concepție. Puii de șobolan din studiu au fost tratați până în ziua a 70-a, iar efectele asupra dezvoltării renale (postnatal, la 4-6 săptămâni) nu pot fi excluse. Dezvoltarea funcțională renală este un proces continuu în primul an de viață la om. Ca urmare, 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 și adolescenți cu vârsta de peste 1 an.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Povidonă K 25
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 6 cP
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)

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

Cutii a 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 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

5659/2013/01 – ambalaj cu 7 comprimate filmate

5659/2013/02 – ambalaj cu 10 comprimate filmate

5659/2013/03 – ambalaj cu 14 comprimate filmate

5659/2013/04 – ambalaj cu 20 comprimate filmate

5659/2013/05 – ambalaj cu 28 comprimate filmate

5659/2013/06 – ambalaj cu 30 comprimate filmate

5659/2013/07 – ambalaj cu 56 comprimate filmate

5659/2013/08 – ambalaj cu 60 comprimate filmate

5659/2013/09 – ambalaj cu 84 comprimate filmate

5659/2013/10 – ambalaj cu 90 comprimate filmate

5659/2013/11 – ambalaj cu 98 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoire - Iunie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2018