

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Diovan 3 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține valsartan 3 mg.

Excipienți:

Fiecare ml de soluție conține zahăr 0,3 g, parahidroxibenzoat de metil (E218) 1,22 mg, poloxamer (188) 5 mg, propilen glicol (E1520) 0,99 mg și sodiu 3,72 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

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 cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 6 ani

Doza inițială obișnuită este de 1 mg/kg, administrată o dată pe zi. Tabelul de mai jos arată volumul corespunzător de Diovan soluție orală din anumite doze.

Greutatea copilului	Doza de valsartan (pentru doza inițială obișnuită de 1 mg/kg)	Volumul de Diovan soluție orală
10 kg	10 mg	3,5 ml
15 kg	15 mg	5,0 ml
20 kg	20 mg	6,5 ml
25 kg	25 mg	8,5 ml
30 kg	30 mg	10 ml

În anumite cazuri, poate fi avută în vedere o doză inițială mai mare, de 2 mg/kg, atunci când este necesară o reducere mai rapidă a tensiunii arteriale. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale până la o doză maximă de 4 mg/kg o dată pe zi. Dozele de peste 4 mg/kg nu au fost

studiate la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 6 ani.

La împlinirea vârstei de șase ani, este recomandată trecerea la schema de administrare pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani. Cu toate acestea, unii copii pot avea o doză mai mare de valsartan decât cea mai mare doză recomandată pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani. Dacă această doză este bine tolerată, doza poate fi păstrată sub monitorizarea atentă a tensiunii arteriale și a tolerabilității.

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

Doza inițială de Diovan soluție orală este de 20 mg (corespondentul a 7 ml soluție), o dată pe zi, pentru copii și adolescenți cu masă corporală sub 35 kg și 40 mg (corespondentul a 13 ml soluție), o dată pe zi, pentru copiii care au 35 kg sau peste. Doza trebuie ajustată pe baza răspunsului tensiunii arteriale până la o doză maximă de 40 mg valsartan o dată pe zi (corespondentul a 13 ml de soluție) pentru copii și adolescenți cu masă corporală sub 35 kg și 80 mg valsartan (corespondentul a 27 ml de soluție) pentru copii și adolescenți cu masă corporală de 35 kg sau peste. Pentru copiii care au început deja tratamentul cu valsartan înainte de vârsta de șase ani, vă rugăm să consultați schema de tratament pentru copiii cu vârsta între 1 și 6 ani.

Trecerea de la Diovan comprimate la Diovan soluție orală

Nu se recomandă trecerea de la Diovan comprimate la Diovan soluție orală dacă acest lucru nu este necesar din punct de vedere clinic.

Dacă trecerea de la Diovan comprimate la Diovan soluție orală este considerată clinic esențială, doza de valsartan trebuie ajustată așa cum se prezintă în tabelul de mai jos și tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atenție. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale și tolerabilitate.

Comprimate	Soluție	
Doza de valsartan	Doza de valsartan administrată în momentul trecerii de la o formă de administrare la alta	Volumul de administrat
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	Din cauza volumului mare de soluție care ar fi necesar, nu se recomandă utilizarea soluției orale.	Nu este cazul

Dacă trecerea de la Diovan soluție orală la Diovan comprimate este considerată clinic esențială, inițial trebuie administrată aceeași doză în miligrame. Ulterior, trebuie monitorizată frecvent tensiunea arterială luându-se în considerare un potențial subdozaj și ajustarea dozei trebuie efectuată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale și tolerabilitate.

Diovan comprimate nu sunt adecvate la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani și la cei care au dificultăți de înghițire a comprimatelor.

Copii cu vârsta sub 1 an

Datele disponibile sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Cu toate acestea, nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea utilizării Diovan la copiii cu vârsta sub 1 an.

Utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 18 ani, cu insuficiență renală

Nu a fost studiată utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la pacienții copii și adolescenți care sunt supuși dializei, prin urmare valsartan 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 de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 16 și 18 ani, cu insuficiență hepatică

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

Insuficiența cardiacă și infarctul 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 luat independent de mese.

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).
- 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 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperkaliemie

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu suplimentele de potasiu, diureticele care economisesc potasiu, substituenți minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia (heparină, etc.). Potasemia trebuie monitorizată dacă se consideră necesar.

Insuficiență renală

În prezent, nu există experiență privind utilizarea în siguranță la pacienții cu clearance-ul creatininei <10 ml/min și la pacienții care sunt supuși dializei, ca urmare valsartan trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu clearance-ul creatininei >10 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

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

Pacienți cu depleție sodică și/sau de volum

La pacienții cu depleție severă sodică și/sau de volum, precum aceia tratați cu doze crescute de diuretice, în cazuri rare poate apărea hipotensiune arterială simptomatică după inițierea tratamentului cu Diovan. Depleția sodică și/sau de volum trebuie corectată înainte începerii tratamentului cu Diovan, de exemplu prin reducerea dozei de diuretic.

Stenoză a arterei renale

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

Administrarea de scurtă durată a Diovan la doisprezece pacienți cu hipertensiune arterială secundară renovasculară datorată stenozei unilaterale de arteră renală nu a indus nicio modificare semnificativă în ceea ce privește hemodinamica renală, creatinina serică sau azotul ureic din sânge (BUN). Cu toate acestea, deoarece alte medicamente care interferă cu sistemul renină-angiotensină pot crește ureea sanguină și creatinina plasmatică 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, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

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

Diabet zaharat

Diovan soluție orală conține zahăr 0,3 g pe mililitru. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat.

Intoleranță ereditară la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze Diovan soluție orală pentru că acesta conține zahăr.

Parahidroxibenzoat de metil

Diovan soluție orală conține parahidroxibenzoat de metil care poate provoca reacții alergice (posibil întârziate).

Poloxamer

Diovan soluție orală conține poloxamer (188) care poate provoca scaune moi.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu 3,72 mg per ml, echivalentul a 0,19% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2g sodiu pentru un adult.

Sarcina

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 să treacă la un tratament anti-hipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată prezența sarcinii trebuie să fie imediat oprit tratamentul cu ARAII și, dacă este cazul, să fie instituit un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Antecedente de angioedem

Angioedemul, inclusiv umflarea laringelui și glotei, care duce la obstrucția căilor respiratorii și/sau umflarea feței, buzelor, faringelui și/sau limbii, a fost raportat la pacienții tratați cu valsartan; unii dintre acești pacienți au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ECA. Administrarea Diovan trebuie întreruptă imediat la pacienții care prezintă angioedem, iar Diovan nu mai trebuie administrat din nou (vezi pct. 4.8).

Alte probleme legate de stimularea sistemului renină-angiotensină

La pacienții a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină (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 insuficiența renală acută și/sau deces. Deoarece valsartanul este un antagonist al angiotensinei II, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea Diovan să fie asociată cu deteriorarea funcției renale.

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskirenilui 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 aliskirenilui (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

Modificarea formei farmaceutice

Diovan soluție orală nu este bioechivalent cu comprimatele și pacienții nu trebuie să treacă la aceasta decât dacă este clinic esențial. Pentru recomandări privind doza în acest caz, vezi pct. 4.2.

Insuficiență renală

Nu s-a studiat utilizarea 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 valsartan nu este recomandat la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei >30 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2). Funcția renală și concentrația de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenție în timpul tratamentului cu valsartan. Acest lucru se aplică, în special când valsartan este administrat în prezența altor factori (febră, deshidratare) care pot afecta funcția renală.

Insuficiență hepatică

Similar 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). Experiența clinică este limitată la pacienții 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 BRA, 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 IIA sau a aliskirenilui, 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

Litiul

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu 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 litiului seric. Dacă se administrează și un diuretic, este posibil ca riscul toxicității litiului să fie și mai crescut.

Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu, substituentele minerale pentru regim hiposodat și alte substanțe care pot crește potasiemia

Dacă se consideră necesară asocierea unui medicament care afectează potasemia cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu.

Utilizarea concomitentă 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, folosirea concomitentă a antagoniștilor angiotensinei II cu AINS pot duce la creșterea riscului de degradare a funcției renale și la creșterea potasemiei. Prin 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 (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 reacții

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, furosemid, digoxină, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamidă.

Copii și adolescenți

În cazul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți, unde anomaliile renale primare sunt frecvente, se recomandă prudență la utilizarea concomitentă de valsartan cu alte substanțe care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron care pot crește valoarea potasiului seric. Funcția renală și concentrația de potasiu seric 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 ai 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 ARAII, pot exista riscuri similare în cazul acestei clase de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament anti-hipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată prezența sarcinii trebuie să fie imediat oprit tratamentul cu ARAII și, dacă este cazul, să fie instituit un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce toxicitate fetală la om (diminuarea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkalemie); vezi și pct. 5.3, „Date preclinice de siguranță”.

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

Sugarii ai căror mame au luat ARAII 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 are efecte adverse asupra performanței funcției de reproducere la masculii sau femelele de șobolan, la doze orale de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este de 6 ori doza maximă recomandată la om calculată pe bază de mg/m² (calcululele presupun o doză orală de 320 mg/zi și o masă corporală a pacientului 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, stări de vertij sau epuizare.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate la pacienții adulți cu hipertensiune arterială, incidența globală a reacțiilor adverse (RA) a fost comparabilă cu cea pentru placebo și este compatibilă cu profilul farmacologic al valsartanului. Incidența RA nu a părut să fie asociată cu doza sau durata tratamentului și, de asemenea, nu a demonstrat nicio legătură cu sexul, vârsta sau rasa.

RA raportate în cadrul studiilor clinice, experienței ulterioare punerii pe piață și rezultatelor testelor de laborator sunt prezentate mai jos, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe.

Reacții Adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea frecvenței, începând cu cele mai frecvente, după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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 în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață și rezultatelor testelor de laborator nu a fost posibilă atribuirea unei clase de frecvență și, prin urmare, acestea sunt menționate „cu frecvență necunoscută”.

- Hipertensiune arterială

Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Scăderea hemoglobinei, scăderea hematocritului, neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilizare, inclusiv 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 valorilor testelor funcției hepatice, inclusiv 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	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 (precum durere abdominală, greață, vărsături) și a amețelii, nu au fost identificate diferențe relevante în funcție de tipul, frecvența și severitatea reacțiilor adverse între profilul de siguranță pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani și cel raportat anterior pentru pacienții adulți.

Evaluarea neurocognitivă și de dezvoltare a pacienților copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani nu a arătat niciun impact advers, general, clinic relevant după tratamentul cu Diovan 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 1,73m²). Per total, 45 (8,0%) pacienți au întrerupt definitiv un studiu din cauza reacțiilor adverse. Un total de 111 (19,8%) pacienți a 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%), valoarea crescută a creatininemiei (5,9%) și hipotensiunea arterială (4,7%). La pacienții cu 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 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 de bază a pacienților. RA care au apărut la pacienții adulți cu post-infarct miocardic și/sau cu insuficiență cardiacă sunt prezentate mai jos:

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

Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilizare, inclusiv 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 valorilor testelor privind funcția hepatică
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	Insuficiența renală și disfuncție renală
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, creșterea creatininemiei
Cu frecvență necunoscută	Creșterea concentrației azotului ureic din sânge
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul cu Diovan poate genera o hipotensiune arterială severă, care poate conduce 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 așezat în poziție supină 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 este un antagonist activ prin administrare orală, puternic și specific al receptorilor angiotensinei II (Ang II). El acționează selectiv asupra subtipului de receptori AT₁, care determină efectele cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute de Ang II, după blocarea receptorilor AT₁ de către valsartan, pot stimula receptorii AT₂ neblocați, ceea ce pare să contrabalanseze efectul receptorilor AT₁. Valsartanul nu prezintă nicio activitate de tip agonist parțial asupra receptorilor AT₁ și are o afinitate mult mai mare (de aproximativ 20.000 de ori) pentru receptorii AT₁ decât pentru receptorii AT₂. 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% față de 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 cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre pacienții tratați cu un inhibitor ECA ($p < 0,05$).

Utilizarea la adulți

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 reducerea maximă a valorilor tensionale este obținută după 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă pe o perioadă de 24 ore după administrare. După administrarea de multi-doze, 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 hidroclorotiazida, se realizează o scădere suplimentară semnificativă a tensiunii arteriale.

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

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie, s-a constatat că valsartanul reduce excreția urinară de albumină. Studiul MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) a comparat valsartanul (80-160 mg o dată pe zi) cu amlodipina (5-10 mg o dată pe zi) în ceea ce privește reducerea excreției urinare de albumină (EUA) la 332 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vârsta medie: 58 de ani; 265 de bărbați) cu microalbuminurie (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipină: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), cu tensiune arterială normală sau crescută și cu funcția renală păstrată (creatinina sanguină $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). După 24 de săptămâni, EUA a fost redusă ($p < 0,001$) cu 42% ($-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$; $\text{Î}95\%$: între $-40,4$ și $-19,1$) cu valsartan și cu aproximativ 3% ($-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$; $\text{Î} 95\%$: între $-5,6$ și $14,9$) cu amlodipină, în ciuda faptului că ratele de reducere a valorilor tensionale 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 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) și cu funcția renală păstrată (valoarea medie a creatininei serice = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Pacienții au fost randomizați pentru una din 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 valsartan 160 mg ($\text{Î} 95\%$: între 22 și 47%) și de 44% pentru valsartan 320 mg ($\text{Î} 95\%$: 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.

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 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 blocații 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.

Hipertensiune arterială (copii și adolescenți)

Efectul antihipertensiv al valsartanului a fost evaluat în cadrul a patru studii clinice, randomizate, dublu-orb, la 561 de 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 cele mai frecvente afecțiuni medicale primare care, posibil, au contribuit la hipertensiunea arterială a copiilor înrolați în aceste studii.

Experiența clinică la copii cu vârsta de 6 ani și peste

În cadrul unui studiu clinic la 261 pacienți copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, pacienților cu greutate corporală <35 kg li s-au administrat 10, 40 sau 80 mg de valsartan comprimate, zilnic (doze mici, medii și mari), iar pacienților cu greutate corporală ≥ 35 kg li s-au administrat 20, 80 și 160 mg de valsartan comprimate, zilnic (doze mici, medii și mari). La sfârșitul celor 2 săptămâni, valsartanul a redus atât tensiunea arterială sistolică, cât și tensiunea arterială diastolică, în funcție de doză. În general, cele trei valori de dozare a valsartanului (mic, mediu și mare) au scăzut semnificativ tensiunea arterială sistolică cu 8, 10, respectiv 12 mm Hg față de valoarea inițială. Pacienții au fost randomizați din nou, fie continuând administrarea aceleiași doze de valsartan, fie trecând la placebo. La pacienții cărora li s-au administrat în continuare dozele medii și mari de valsartan, tensiunea arterială sistolică înainte de administrarea dozei următoare 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 înainte de administrarea dozei următoare a fost similară cu cea a pacienților cărora li s-a administrat placebo. În general, efectul antihipertensiv în funcție de doză al valsartanului a fost consecvent în cadrul tuturor subgrupurilor demografice.

În cadrul unui al doilea studiu clinic la 300 de pacienți copii și adolescenți, cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani, pacienții eligibili au fost randomizați pentru a li se administra comprimate de valsartan sau enalapril timp de 12 săptămâni. Copiilor cu greutate corporală între ≥ 18 kg și <35 kg li s-au administrat 80 mg de valsartan sau 10 mg de enalapril; celor cu greutate corporală între ≥ 35 kg și <80 kg li s-au administrat 160 mg de valsartan sau 20 mg de enalapril; celor cu greutate corporală ≥ 80 kg li s-au administrat 320 mg de valsartan sau 40 mg de enalapril. Reducerile tensiunii arteriale sistolice au fost comparabile la pacienții cărora li s-a administrat valsartan (15 mmHg) și enalapril (14 mm Hg) (valoare p non-inferioară <0,0001). Au fost observate rezultate consecvente pentru tensiunea arterială diastolică cu reduceri cu 9,1 mmHg și 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 ≥ 18 - < 35 kg, ≥ 35 -

<80 kg și ≥ 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 din pacienții înrolați (50,0%, n=75) au prezentat boală renală cronică, 29,3% (44) dintre pacienți având boală renală cronică stadiul 2 (GFR 60 – 89 ml/min și 1,73m²) sau stadiu 3 (GFR 30-59 ml/min și 1,73m²). 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. Nu au fost înrolați în aceste studii copii cu vârsta sub 1 an.

În primul studiu efectuat la 90 pacienți, nu a putut fi demonstrat un răspuns în funcție de 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 suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Diovan 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 pe cale orală a valsartanului în monoterapie, concentrațiile plasmatice maxime de valsartan sunt atinse în 2 – 4 ore la administrarea de comprimate și 1 – 2 ore la administrarea de soluție. Biodisponibilitatea medie absolută este de 23% și 39% la administrarea de comprimate, respectiv 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 (determinată prin ASC) cu aproximativ 40% și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, cu toate că după aproximativ 8 ore de la administrarea dozei concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare pentru grupul cu administrare în condiții de repaus alimentar și pentru cel cu administrare împreună cu alimente. Cu toate acestea, 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 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 plasmatice (94-97%), îndeosebi de albumina plasmatică.

Biotransformarea:

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 scăzute ale unui metabolit hidroxilat (mai puțin de 10% din ASC pentru valsartan). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Eliminarea:

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 prin eliminare al valsartanului este de 6 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

După cum era de așteptat pentru un medicament în cazul căruia clearance-ul renal reprezintă numai 30% din clearance-ul plasmatic total, nu s-a constatat nicio corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan. Prin urmare, 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 dializați, prin urmare valsartan 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.

Insuficiența hepatică

Aproximativ 70% din doza absorbită este eliminată prin bilă, în principal în 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

În cadrul unui studiu la 26 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani) cu hipertensiune arterială, cărora li 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 comparabil în intervalul de vârstă de la 1 până la 16 ani și similar celui al adulților cărora li s-a administrat aceeași formă a medicamentului (vezi informațiile privind absorbția la pct. 5.2).

Insuficiența renală

Nu s-a studiat utilizarea la pacienții copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min și la pacienții copii și adolescenți care sunt supuși dializei, prin urmare valsartan 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 de potasiu seric trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un 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 a lactației au condus la o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detașarea pavilionului urechii externe și deschiderea 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, calculată în mg/m² (calculul ia în considerare o doză orală de 320 mg/zi și o greutate corporală de 60 kg).

În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg de greutate corporală) au provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, hemoglobina, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a ureei plasmatică, 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, calculată în mg/m² (calculul ia în considerare o doză orală de 320 mg/zi și o greutate corporală de 60 kg).

La marmote, la doze similare, modificările au fost similare dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au condus la nefropatie însoțită de creșterea ureei și a creatininei.

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 marmote. La dozele terapeutice de valsartan la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

Copii și adolescenți

Dozajul oral zilnic la șobolani nou-născuți/tineri (din ziua 7 până în ziua 70 postnatală) cu valsartan la doze de 1 mg/kg și zi (aproximativ 10-35% din doza maximă recomandată pentru copii și adolescenți de 4 mg/kg și zi pe bază de expunere sistemică) a determinat leziuni renale persistente, ireversibile, ireversibilă. Aceste efecte menționate mai sus reprezintă un efect farmacologic anticipat exagerat al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și blocantelor receptorului angiotensină II de tip 1; aceste efecte sunt observate dacă șobolanii sunt tratați în primele 13 zile de viață. Această perioadă coincide cu 36 de săptămâni de gestație la om, care ocazional se pot prelungi până la 44 săptămâni după concepție la om. Șobolanilor din studiul cu valsartan administrat la animalele tinere li s-au administrat doze până în ziua 70 și efectele asupra maturizării renale (4-6 săptămâni postnatale) nu pot fi excluse. Maturizarea funcțională renală este un proces în desfășurare în primul an de viață la om. Ca urmare, nu poate fi exclusă relevanța clinică la copiii cu vârsta <1 an în timp ce date preclinice nu indică o problemă legată de siguranță la copiii cu vârsta de peste 1 an.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Citrăt de sodiu
Poloxamer 188
Sorbit de potasiu
Parahidroxibenzoat de metil (E218)
Aromă artificială de afine
Propilenglicol
Acid citric
Hidroxid de sodiu 3,75 N (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric 25% (pentru ajustarea pH-ului)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

După deschidere, flaconul poate fi păstrat timp de până la 3 luni la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu capacitatea de 180 ml din sticlă brună, tip III, cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă, de culoare albă, incluzând un disc din polietilenă și un inel de culoare galbenă sau incolor, vizibil; în plus, cutia conține o trusă de administrare care conține o seringă dozatoare pentru administrare orală de 5 ml din polipropilenă, un adaptor pentru flacon și o măsură dozatoare de 30 ml din polipropilenă.

Mărimea ambalajului: 1 flacon conținând 160 ml soluție orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9051/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023