

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vapress 40 mg comprimate filmate
Vapress 80 mg comprimate filmate
Vapress 160 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vapress 40 mg comprimate filmate: un comprimat filmat conține valsartan 40 mg.
Vapress 80 mg comprimate filmate: un comprimat filmat conține valsartan 80 mg.
Vapress 160 mg comprimate filmate: un comprimat filmat conține valsartan 160 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatele filmate de 40 mg sunt rotunde, convexe, de culoare galbenă, cu diametrul nucleului de 8 mm.

Comprimatele filmate de 80 mg sunt rotunde, convexe, de culoare galbenă, cu diametrul nucleului de 10,4 mm marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe.

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

Comprimatele filmate de 160 mg sunt ovale, convexe, de culoare galbenă, marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe, iar pe cealaltă față marcate cu "MC", cu dimensiunile nucleului 17,5 x 8 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială (doar Vapress 40 mg)

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

Hipertensiune arterială (doar Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

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

Infarct miocardic recent (Vapress 40 mg, Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

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

Insuficiență cardiacă (Vapress 40 mg, Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

Tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă simptomatică, când inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu sunt tolerați sau la pacienții care nu tolerează beta-blocantele ca terapie adăugată la inhibitorii ECA când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu pot fi utilizați (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hipertensiune arterială (doar Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

Doza inițială de valsartan recomandată este de 80 mg, o dată pe zi. Efectul antihipertensiv este prezent în mod substanțial după 2 săptămâni și efectele maxime sunt obținute după 4 săptămâni. La unii pacienți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută la 160 mg, până la maxim 320 mg.

Vapress 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.

Infarct miocardic recent (Vapress 40 mg, Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

La pacienții stabili din punct de vedere al stării clinice, tratamentul poate fi inițiat cel mai devreme la 12 ore după producerea infarctului miocardic. După administrarea unei doze inițiale de 20 mg, de două ori pe zi, în săptămânile următoare doza de valsartan trebuie crescută treptat până la 40 mg, 80 mg și 160 mg, cu administrare de două ori pe zi. Doza de 20 mg nu poate fi obținută din comprimatele de Vapress, deoarece acestea nu sunt fabricate în așa fel încât să poată fi divizate în doze egale.

Doza țintă maximă este de 160 mg, administrată de două ori pe zi. În general, se recomandă ca pacienții să ajungă să utilizeze doza de 80 mg, de două ori pe zi, la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, iar doza țintă maximă, de 160 mg administrată de două ori pe zi, să fie atinsă după 3 luni, în funcție de tolerabilitatea pacientului. În cazul apariției hipotensiunii arteriale simptomatice sau a disfuncției renale, trebuie luată în considerare reducerea dozei administrate.

Valsartanul poate fi utilizat la pacienți la care se administrează și alte medicamente în perioada post-infarct miocardic, de exemplu trombolitice, acid acetilsalicilic, beta-blocante, statine și diuretice. Nu este recomandată asocierea cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

Insuficiență cardiacă (Vapress 40 mg, Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

Doza inițială recomandată de valsartan este de 40 mg, de două ori pe zi. Creșterea treptată a dozei la 80 și 160 mg, de două ori pe zi, trebuie făcută la intervale de cel puțin două săptămâni, în funcție de tolerabilitatea pacientului. Trebuie luată în considerare reducerea dozelor de diuretice administrate concomitent. În studiile clinice, doza maximă zilnică administrată a fost de 320 mg, fracționată în două prize.

Valsartanul poate fi administrat în asociere cu alte medicamente în tratamentul insuficienței cardiace. Cu toate acestea, nu este recomandată tripla asociere a valsartanului cu un inhibitor al ECA și un betablocant (vezi pct. 4.4. și 5.1).

La pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie evaluată întotdeauna funcția renală.

Informații suplimentare cu privire la categoriile speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Valsartan este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și la pacienții cu colestază (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, nu trebuie depășită doza 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, la copii cu greutate corporală sub 35 kg și de 80 mg o dată pe zi, la cei cu greutate corporală de cel puțin 35 kg. Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul obținut asupra valorilor tensiunii arteriale. Pentru dozele maxime evaluate în studii clinice, vă rugăm să consultați tabelul de mai jos.

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

Greutate	Doza maximă studiată 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 sub 6 ani

Datele existente sunt descrise la punctele 4.8, 5.1 și 5.2. Cu toate acestea, siguranța și eficacitatea utilizării Vapress la copiii cu vârsta cuprinsă 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 la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la copii și adolescenți care efectuează ședințe de dializă, prin urmare valsartanul nu este recomandat pentru acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la copiii și adolescenții cu clearance-ul creatininei >30 ml/min. Funcția renală și potasemia trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, cu insuficiență hepatică

Similar adulților, Vapress 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 valsartanului la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată este limitată. La acești pacienți, nu trebuie depășită doza de valsartan de 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 cu privire la siguranță și eficacitate.

Mod de administrare

Vapress poate fi utilizat independent de mese și trebuie administrat cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții prezentați 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 Vapress cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1.73m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperkaliemie

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia (heparină, etc.). Monitorizarea potasemiei trebuie să se facă în mod corespunzător.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără coleastăză, valsartanul trebuie administrat cu prudență (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

În cazuri rare, la pacienții care prezintă depleție severă de sodiu și/sau volemică, cum sunt cei tratați cu doze mari de diuretice, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică după inițierea tratamentului cu valsartan.

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

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

Administrarea pe termen scurt de valsartan la doisprezece pacienți cu hipertensiune arterială renovasculară secundară stenozei unilaterale de arteră renală nu a influențat semnificativ hemodinamica renală, creatininemia sau concentrația plasmatică a azotului ureic (BUN). Cu toate acestea, deoarece alte medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron pot crește valorile uremiei și creatininemiei la pacienții cu stenoză unilaterală de arteră renală, se recomandă monitorizarea funcției renale în cursul tratamentului cu valsartan.

Transplant renal

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.

Stenoză aortică și stenoză mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

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

Sarcină

Nu trebuie inițiat tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI) în timpul sarcinii. În afara cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele 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 întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Infarct miocardic recent (Vapress 40 mg, Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

Administrarea asocierii de captopril și valsartan nu a evidențiat niciun beneficiu clinic suplimentar, în schimb riscul apariției reacțiilor adverse a fost crescut, comparativ cu administrarea în monoterapie a medicamentelor respective (vezi pct. 4.2 și 5.1). Prin urmare, nu este recomandată asocierea dintre valsartan și un inhibitor al ECA.

Inițierea tratamentului la pacienții post-infarct miocardic trebuie făcută cu prudență.

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

Utilizarea valsartanului la pacienții post-infarct miocardic duce frecvent la o anumită reducere a tensiunii arteriale, dar, de regulă, întreruperea tratamentului în cazul persistenței hipotensiunii arteriale simptomatice nu este necesară, dacă sunt urmate recomandările cu privire la doze (vezi pct. 4.2).

Insuficiență cardiacă (Vapress 40 mg, Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

Riscul apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiune arterială, hiperkaliemie și disfuncție renală (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când Vapress este utilizat în asociere cu un inhibitor al ECA. La pacienții cu insuficiență cardiacă, administrarea triplei asocieri dintre un inhibitor al ECA, un beta-blocant și valsartan nu a evidențiat niciun beneficiu clinic (vezi pct. 5.1). Aparent, această asociere mărește riscul de apariție al reacțiilor adverse, motiv pentru care nu este recomandată. De asemenea, nu este recomandată tripla asociere care constă într-un inhibitor al ECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și valsartan. Utilizarea acestor asocieri trebuie să aibă loc sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

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

La pacienții cu insuficiență cardiacă, tratamentul cu valsartan determină, în general, o ușoară scădere a tensiunii arteriale, dar, întreruperea tratamentului în cazul persistenței hipotensiunii arteriale simptomatice nu este necesară, dacă se respectă dozele recomandate. (vezi pct. 4.2).

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

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

Antecedente de angioedem

Au fost raportate cazuri de angioedem, inclusiv edem la nivelul laringelui și glotei, care a determinat obstrucția căilor respiratorii și/sau edem la nivelul feței, buzelor, faringelui și/sau limbii la pacienții tratați cu valsartan. Unii dintre acești pacienți au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ECA.

Administrarea valsartanului trebuie întreruptă imediat la pacienții care prezintă angioedem și nu trebuie reluată (vezi pct. 4.8).

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II 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, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

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

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

Copii și adolescenți

Insuficiență renală

Utilizarea la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și la cei care efectuează ședințe de dializă, nu a fost studiată, de aceea valsartanul nu este recomandat la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la copii și adolescenți cu clearance-ul creatininei >30 ml/min (vezi pct. 4.2 și 5.2). Funcția renală și potasemia trebuie monitorizate cu atenție în timpul tratamentului cu valsartan.

Acest lucru este valabil în special atunci când valsartanul este administrat în prezența altor factori (febră, deshidratare) care pot duce la deteriorarea funcției renale.

Insuficiență hepatică

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă nu este recomandată

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II, inhibitori ECA sau aliskiren

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a 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).

Litiu

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

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu, alte substanțe care pot crește potasemia.

În cazul în care se consideră necesară administrarea concomitentă de valsartan cu un medicament care influențează potasemia, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Prudență necesară în cazul utilizării concomitente

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

Atunci când antagoniștii receptorilor de angiotensină II sunt administrați concomitent cu AINS, se poate produce o scădere a efectului antihipertensiv. În plus, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și AINS poate determina creșterea riscului de deteriorare a funcției renale și creșterea potasemiei.

De aceea, la inițierea tratamentului se recomandă evaluarea funcției renale precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

Transportori

Datele *in vitro* indică faptul că valsartanul este un substrat al recaptării hepatice a transportorilor OATPB1/OATPB3 și a transportorului hepatic de eflux MRP2. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor constatări. Administrarea concomitentă a inhibitorilor recaptării transportorilor (cum sunt rifampicina, ciclosporina) sau a transportorului de eflux (cum este ritonavirul) pot duce la o creștere a expunerii sistemice la valsartan. Se recomandă precauție la inițierea sau la oprirea tratamentului concomitent cu aceste medicamente.

Altele

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

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenți cu hipertensiune arterială, la care anomaliile renale preexistente sunt frecvent întâlnite, se recomandă prudență în utilizarea concomitentă a valsartanului cu alte substanțe care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care pot determina creșterea potasemiei. Trebuie monitorizată cu atenție funcția renală și concentrația plasmatică a potasiului.

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). Este contraindicată utilizarea ARAII în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de apariție a efectelor teratogene în cazul administrării inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în cursul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente, totuși, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului de apariție a efectelor teratogene. Chiar dacă nu există studii 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 pentru utilizarea în sarcină. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că tratamentul cu ARAII în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină induce toxicitate fetală la om (afectare a funcției renale, oligohidroamnios, întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkalemie) (vezi pct. 5.3). În cazul în care expunerea la ARAII a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului. Sugarii ale căror mame au fost tratate cu ARAII trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații privind utilizarea valsartanului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Vapress și este preferată utilizarea tratamentelor alternative, cu un profil de siguranță mai bine stabilit în timpul alăptării, în special în cazul alăptării nou-născuților sau prematurilor.

Fertilitatea

Valsartan nu a produs reacții adverse în ceea ce privește performanța funcției de reproducere la șobolanii masculi sau femele, în cazul administrării orale de doze de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² (calculul iau în considerare o doză administrată oral de 320 mg pe zi, la un pacient cu greutatea de 60 kg).

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

Nu au fost efectuate studii cu privire la 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, efectuate la pacienți adulți cu hipertensiune arterială, incidența generală a reacțiilor adverse (RA) a fost comparabilă cu placebo și corespunde farmacologiei valsartanului.

Incidența RA nu a părut să fie dependentă de doză sau de durata tratamentului și nu a fost influențată de sex, vârstă sau rasă.

RA raportate din studiile clinice, din experiența de după punerea pe piață și din rezultatele testelor de laborator sunt prezentate mai jos, conform clasificării pe aparate, sisteme și organe.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, începând cu cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Pentru RA raportate în perioada de după punerea pe piață și în urma investigațiilor de laborator, nu este posibilă încadrarea lor într-o categorie de frecvență, de aceea sunt prezentate cu mențiunea “cu frecvență necunoscută”.

- Hipertensiune arterială

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

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială

Efectul antihipertensiv al valsartanului a fost evaluat în două studii clinice randomizate, dublu-orb (fiecare dintre acestea fiind urmate de o perioadă sau studiu de extensie) 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 (BRC), dintre care 560 de pacienți au primit valsartan. Cu excepția tulburărilor gastrointestinale izolate (cum ar fi dureri abdominale, greață, vărsături) și amețeli, nu s-au identificat diferențe semnificative în ceea ce privește tipul, frecvența și severitatea reacțiilor adverse între profilul de siguranță pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani 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 un impact clinic relevant al reacțiilor adverse după tratamentul cu valsartan administrat timp de până la un an.

S-a efectuat o analiză globală a 560 de pacienți hipertensivi pediatrici (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) care au primit fie monoterapie cu valsartan [n = 483], fie terapie combinată antihipertensivă, inclusiv valsartan [n = 77]. Dintre cei 560 de pacienți, 85 (15,2%) au avut boală renală cronică (GFR inițial <90 ml / min / 1,73 m²). În general, 45 (8,0%) pacienți au întrerupt studiul din cauza evenimentelor adverse. În general, 111 pacienți (19,8%) au prezentat o reacție adversă la medicament, cefaleea (5,4%), amețelile (2,3%) și hiperkaliemia (2,3%) fiind cele mai frecvente. La pacienții cu boală renală cronică, cele mai frecvente reacții adverse au fost hiperkaliemia (12,9%), cefaleea (7,1%), creatinina sanguină crescută (5,9%) și hipotensiunea (4,7%). La pacienții fără boală renală cronică, cele mai frecvente reacții adverse au fost cefaleea (5,1%) și amețelile (2,7%). Reacții adverse au fost observate mai frecvent la pacienții care au primit valsartan în asociere cu alte medicamente antihipertensive decât valsartanul 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 valsartanul. În cele două studii ulterioare în care au fost randomizați 202 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 6 ani, nu au avut loc creșteri semnificative ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice sau decese ca urmare a tratamentului cu valsartan.

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

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

Profilul de siguranță constatat în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienții adulți postinfarct miocardic și/sau cu insuficiență cardiacă este diferit față de profilul de siguranță general observat la pacienții hipertensivi. Acest lucru poate avea legătură cu patologia preexistentă a

pacienților. RA care au apărut la pacienții adulți post-infarct miocardic și/sau cu insuficiență cardiacă sunt prezentate mai jos.

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

<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilitate, inclusiv boala serului
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Mai puțin frecvente	Hiperkaliemie
Cu frecvență necunoscută	Creștere a potasemiei, hiponatremie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	Amețeli, amețeli posturale
Mai puțin frecvente	Sincopă, cefalee
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Mai puțin frecvente	Vertij
<i>Tulburări cardiace</i>	
Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
<i>Tulburări vasculare</i>	
Frecvente	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică
Cu frecvență necunoscută	Vasculită
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Mai puțin frecvente	Tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Mai puțin frecvente	Greață, diaree
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Cu frecvență necunoscută	Creștere a valorilor testelor funcției hepatice
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Mai puțin frecvente	Angioedem
Cu frecvență necunoscută	Dermatită buloasă, erupție cutanată tranzitorie, prurit
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Frecvente	Insuficiență renală și disfuncție renală
Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută, creștere a creatininemiei
Cu frecvență necunoscută	Creștere a concentrație plasmatică a azotului ureic
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
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 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 valsartan poate determina hipotensiune arterială marcată, care poate duce la alterare a stării de conștiență, colaps circulator și/sau șoc.

Tratament

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

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

Eliminarea valsartanului prin hemodializă este improbabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști de angiotensină II, codul ATC: C09CA03.

Valsartanul, administrat pe cale orală, este un antagonist specific, activ și potent al receptorilor angiotensinei II (Ang II). Acționează selectiv asupra subtipului de receptori AT₁ al căror rol este implicat în efectele cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute ale Ang II, după blocarea receptorului AT₁ prin valsartan, pot stimula receptorii AT₂ neblocați, ceea ce pare să contrabalanseze efectul receptorilor AT₁. Valsartanul nu are nicio activitate de tip agonist parțial asupra receptorilor AT₁ și prezintă o afinitate mai mare (de aproximativ 20000 ori) pentru receptorii AT₁, decât pentru receptorii AT₂. Conform datelor cunoscute, valsartanul nu se leagă și nici nu blochează receptorii altor hormoni sau canalele ionice cunoscute ca având un rol important în mecanismele de reglare cardiovasculară.

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută și sub numele de kininaza II, care convertește Ang I la Ang II și inactivează bradikina. Deoarece nu prezintă efect asupra ECA și nu potențează bradikina sau substanța P, este improbabil ca antagoniștii angiotensinei II să fie asociați cu tusea. În studiile clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei neproductive a fost semnificativ mai mică ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu valsartan, decât la cei tratați cu un inhibitor ECA (2,6%, comparativ cu 7,9%). Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu istoric 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 cei tratați cu un inhibitor ECA ($p < 0,05$).

Hipertensiune arterială (doar Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

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

La majoritatea pacienților, după administrarea orală a unei doze unice, efectul antihipertensiv se instalează în decurs de 2 ore, iar reducerea maximă a valorilor tensiunii arteriale este obținută după 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă pe o perioadă de 24 ore după administrare. După administrarea de doze repetate, efectul antihipertensiv este prezent în mod substanțial în decurs de 2 săptămâni și efectele maxime se obțin în decurs de 4 săptămâni și sunt menținute de-a lungul tratamentului de lungă durată. În cazul asocierii cu hidroclorotiazidă, 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 tratamentul cu valsartan reduce excreția urinară de albumină. Studiul MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) a comparat tratamentul cu valsartan (80-160 mg o dată pe zi) cu tratamentul cu amlodipină (5-10 mg o dată pe zi) în ceea ce privește reducerea excreției urinare a albuminei (EUA) 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 funcția renală păstrată (creatinemia <120 μmol/l). După 24 săptămâni, EUA a fost redusă ($p < 0,001$) cu 42% (-24,2 μg/min; ÎI 95%: între -40,4 și -19,1) prin administrare de valsartan și cu aproximativ 3% (-1,7 μg/min; ÎI 95%: între -5,6 și 14,9) prin administrare de amlodipină, cu toate că ratele de reducere a valorilor tensiunii arteriale au fost similare în cele două grupuri.

Studiul DROP a examinat în mod suplimentar eficacitatea 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 (creatinemie medie = 80 µmol/l). Pacienții au fost selectați prin randomizare pentru una din cele trei doze de valsartan (160, 320 și 640 mg/o dată pe zi și tratați timp 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%Î: 22 până la 47%), și cu 44% cu valsartan 320 mg (95%Î: 31 până la 54%). Concluzia a fost că valsartanul, în doze de 160-320 mg, determină reduceri semnificative clinic ale EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2.

Infarct miocardic recent (Vapress 40 mg, Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

Studiul privind utilizarea valsartanului în infarctul miocardic acut (VALsartan In Acute myocardial infarction trial - VALIANT) a fost un studiu randomizat, controlat, multinațional, dublu-orb, efectuat la 14703 pacienți cu infarct miocardic acut și semne, simptome sau dovezi radiologice de insuficiență cardiacă congestivă și/sau dovezi de disfuncție sistolică a ventriculului stâng (reprezentate de fracție de ejecție ≤ 40%, determinată prin ventriculografie cu radionuclid sau FE ≤ 35% determinată prin ecografie cardiacă sau angiografie de contrast ventriculară). În intervalul dintre 12 ore până la 10 zile de la instalarea simptomelor de infarct miocardic, pacienții au fost incluși prin randomizare, în grupuri cărora li s-a administrat valsartan, captopril sau ambele. Durata medie de tratament a fost de doi ani. Criteriul principal de evaluare a fost perioada de timp până la deces indiferent de cauză.

Valsartanul a fost la fel de eficace ca și captoprilul în reducerea mortalității indiferent de cauză după infarct miocardic. Mortalitatea indiferent de cauză a fost similară în cazul administrării valsartanului (19,9%), captoprilului (19,5%), și asocierii de valsartan și captopril (19,3%).

Asocierea de valsartan și captopril nu a adus beneficii terapeutice suplimentare față de administrarea captoprilului în monoterapie. Nu a existat diferență între tratamentul cu valsartan și tratamentul cu captopril în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză, pe criterii de vârstă, sex, rasă, tratamente de fond sau patologie preexistentă.

De asemenea, valsartanul a fost eficace în ceea ce privește prelungirea supraviețuirii și reducerea incidenței mortalității de cauză cardiovasculară, reducerea spitalizării din cauza insuficienței cardiace, a recurenței infarctului miocardic, a resuscitării în stop cardiac și a accidentului vascular cerebral non-letal (criteriu final de evaluare secundar compus).

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

Când au fost administrate beta-blocante concomitent cu asocierea de valsartan și captopril, cu valsartan în monoterapie sau cu captopril în monoterapie nu au existat diferențe în ceea ce privește mortalitatea indiferent de cauză, mortalitatea sau morbiditatea de cauză cardiovasculară. Indiferent de tipul de tratament, mortalitatea a fost mai mică la grupul de pacienți cărora i s-a administrat beta-blocant, ceea ce sugerează că beneficiul cunoscut al beta-blocanților la această categorie de pacienți, a fost menținut și în cadrul acestui studiu.

Insuficiență cardiacă (Vapress 40 mg, Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

Studiul Val-HeFT, a fost un studiu clinic randomizat, controlat, multinațional, care a comparat efectul tratamentului cu valsartan cu cel al administrării de placebo în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea la 5010 pacienți cu insuficiență cardiacă clasele NYHA II (62%), III (36%) și IV (2%), care urmau tratament convențional, cu o valoare a fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) < 40% și diametrul diastolic intern al ventriculului stâng (DIDVS) > 2,9 cm/m². Tratamentul de referință a inclus inhibitori ai ECA (93%), diuretice (86%), digoxină (67%) și beta-blocante (36%). Durata medie de urmărire a pacienților a fost de aproximativ 2 ani. Valoarea medie a dozei zilnice de valsartan în studiul clinic Val-HeFT a fost de 254 mg. Au fost stabilite două criterii principale de

evaluare: mortalitatea indiferent de cauză (perioada de timp până la deces) și criteriul compus reprezentat de mortalitate plus morbiditatea prin insuficiență cardiacă (perioada până la primul eveniment morbid) definită ca deces, moarte subită cu resuscitare, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau administrarea intravenoasă de medicamente inotrope sau de vasodilatatoare timp de patru ore sau mai mult, fără spitalizare.

Mortalitatea indiferent de cauză a fost similară ($p=NS$) în cazul administrării valsartanului (19,7%) și administrării de placebo (19,4%). Beneficiul principal a fost reprezentat de o reducere a riscului cu 27,5% (Î 95%: 17 până la 37%) privind timpul până la prima spitalizare la pacienții cu insuficiență cardiacă (13,9% vs. 18,5%). Rezultatele par să fie în favoarea administrării de placebo (criteriul compus de mortalitate și morbiditate a fost de 21,9% pentru administrarea de placebo comparativ cu 25,4% pentru grupul de pacienți la care s-a administrat tratament cu valsartan) pentru acei pacienți cărora li s-a administrat tripla asociere dintre un inhibitor al ECA, un beta-blocant și valsartan. Într-un subgrup al pacienților care nu au utilizat un inhibitor ECA ($n=366$), beneficiile asupra morbidității au fost cele mai mari. În acest subgrup, mortalitatea indiferent de cauză a fost semnificativ mai mică, cu 33% (Î 95%: între -6% și 58%) (17,3% pentru tratament cu valsartan comparativ cu 27,1% pentru administrare de placebo) în cazul tratamentului cu valsartan, comparativ cu administrarea de placebo, iar riscul compus al mortalității și morbidității a fost redus semnificativ cu 44% (24,9% pentru tratament cu valsartan comparativ cu 42,5% pentru administrare de placebo).

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

În populația generală a studiului Val-HeFT, pacienții tratați cu valsartan au prezentat ameliorări semnificative din punct de vedere al clasificării NYHA, comparativ cu cei din grupul la care s-a administrat placebo, precum și ameliorări ale simptomelor și semnelor clinice ale insuficienței cardiace, inclusiv dispneea, fatigabilitatea, edemele și ralurile. Pacienții tratați cu valsartan au avut o calitate mai bună a vieții, demonstrată prin modificarea scorului "Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life", de la momentul inițial al studiului până la închiderea acestuia, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo.

Fracția de ejeție la pacienții tratați cu valsartan a crescut semnificativ iar diametrul intern diastolic al ventriculului stâng (DIDVS) a scăzut semnificativ, față de cei la care s-a administrat placebo, de la momentul inițial al studiului până la închiderea acestuia.

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune

cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul din cauze cardiovasculare și accidentul vascular cerebral 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, fiind incluși 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, și obezitatea au fost cele mai frecvente afecțiunile clinice preexistente care este posibil să fi contribuit la dezvoltarea hipertensiunii arteriale la copiii înscriși în aceste studii.

Experiența clinică la copii cu vârsta de 6 ani și peste

Într-un studiu clinic efectuat la 261 pacienți copii și adolescenți cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, pacienților cu greutatea corporală <35 kg li s-au administrat doze de valsartan de 10 mg, 40 mg sau 80 mg sub formă de comprimate, zilnic (doze mici, medii și mari), iar pacienților cu greutate corporală ≥35 kg li s-au administrat doze de valsartan de 20 mg, 80 mg și 160 mg sub formă de comprimate, zilnic (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 valori de doze de valsartan (doze mici, medii și mari) au redus semnificativ tensiunea arterială sistolică cu 8 mm Hg, 10 mm Hg, 12 mm Hg, față de valorile de bază. Pacienții au fost din nou selectați pentru randomizare, fie continuând administrarea aceleiași doze de valsartan, fie trecând la administrare de placebo. La pacienții cărora li s-au administrat în continuare dozele medii sau mari de valsartan, tensiunea arterială sistolică a fost, la sfârșitul studiului, cu -4 mm Hg până la -7 mm Hg mai scăzută decât la pacienții din grupul 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. Per total, efectul antihipertensiv al valsartanului a fost consecvent, în funcție de doză, în cadrul tuturor subgrupurilor demografice.

Într-un al doilea studiu clinic care a inclus 300 de pacienți copii și adolescenți, cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, pacienții eligibili au fost selectați prin randomizare pentru a li se administra comprimate de valsartan sau de enalapril timp de 12 săptămâni. Copiilor cu greutatea corporală ≥18 kg și <35 kg li s-au administrat valsartan 80 mg sau enalapril 10 mg; celor cu greutatea corporală ≥35 kg și <80 kg li s-au administrat valsartan 160 mg sau enalapril 20 mg; celor cu greutatea corporală ≥80 kg li s-au administrat valsartan 320 mg sau enalapril 40 mg. Reducerile tensiunii arteriale sistolice au fost similare la pacienții cărora li s-a administrat valsartan (15 mmHg) și enalapril (14 mmHg) (valoarea p de non-inferioritate <0,0001). Au fost observate rezultate consecvente pentru valorile tensiunii arteriale diastolice cu reduceri de 9,1 mmHg și 8,5 mmHg la administrarea de valsartan și, respectiv enalapril.

Într-un al treilea studiu clinic, deschis, care a implicat 150 de pacienți hipertensivi pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, pacienții eligibili (tensiunea arterială sistolică ≥ percentila 95 pentru vârstă, sex și înălțime) au primit valsartan timp de 18 luni pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea. Din cei 150 de pacienți participanți la acest studiu, 41 de pacienți au primit, de asemenea, medicamente antihipertensive concomitente. Pacienții au fost dozați pe baza categoriilor lor de greutate pentru dozele de inițiere și întreținere. Pacienții cu greutate ≥ 18 până la <35 kg, ≥ 35 până la <80 kg și ≥ 80 până la <160 kg au primit doze de 40 mg, 80 mg și 160 mg, iar dozele au fost titrate la 80 mg, 160 mg și respectiv 320 mg după o săptămână. O jumătate dintre pacienții înrolați (50,0%, n = 75) au avut boală renală cronică cu 29,3% (44) dintre pacienții cu boală renală cronică stadiul 2 (GFR 60-89 ml / min / 1,73m²) sau stadiul 3 (GFR 30-59 ml / min / 1,73m²). Reducerea 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 (valoarea inițială 131,9 mmHg) și 11,5 mmHg la pacienții fără boală renală

cronică (valoarea inițială 135,1 mmHg). Procentul pacienților care au obținut un control global al tensiunii arteriale (atât tensiunea arterială sistolică cât și diastolică < percentila 95) a fost ușor mai mare în grupul cu boală renală cronică (79,5%), comparativ cu grupul fără boală renală cronică (72,2%).

Experiența clinică la copii cu vârsta sub 6 ani

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

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

Al treilea studiu a fost un studiu randomizat, dublu-orb, cu durata de 6 săptămâni, care a evaluat răspunsul la doza de valsartan la 126 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani, cu hipertensiune arterială, cu sau fără boală renală cronică, randomizați pentru a li se administra fie 0,25 mg/kg, fie 4 mg/kg corp. La momentul final, scăderea tensiunii arteriale sistolice medii (MSBP)/tensiunii arteriale diastolice medii (MDBP) la administrarea valsartan 4,0 mg/kg comparativ cu valsartan 0,25 mg/kg a fost de 8,5/6,8 mmHg, respectiv 4,1/0,3 mmHg ; ($p=0,0157/p<0,0001$). În mod similar, subgrupul de pacienți cu boală renală cronică a evidențiat scăderi ale MSBP/MDBP și la administrarea valsartan 4,0 mg/kg comparativ cu 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg față de 1,2/ +1,3 mmHg).

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu valsartan la toate subgrupurile de copii și adolescenți în insuficiență cardiacă și insuficiență cardiacă după infarct miocardic recent. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală a valsartanului în monoterapie, concentrațiile plasmatice maxime de valsartan sunt atinse în 2-4 ore în cazul comprimatelor și în 1-2 ore în cazul soluției orale.

Biodisponibilitatea medie absolută este de 23% în cazul comprimatelor și de 39% în cazul soluției orale. Administrarea împreună cu alimente scade expunerea la valsartan (măsurată prin ASC) cu aproximativ 40% și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, cu toate că după 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. Totuși, această scădere a ASC nu este însoțită de reducerea semnificativă clinic a efectului terapeutic și, prin urmare, administrarea valsartanului poate să se facă însoțită sau nu de alimente.

Distribuție

La starea de echilibru, volumul de distribuție al valsartanului după administrare intravenoasă este de aproximativ 17 l, ceea ce arată că distribuția la nivel tisular nu este într-o proporție importantă.

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

Metabolizare

Metabolizarea 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 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 în principal 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.

Insuficiență cardiacă (Vapress 40 mg, Vapress 80 mg, Vapress 160 mg)

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La unii pacienți vârstnici 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 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. De aceea, nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei >10 ml/min). În prezent, la pacienții cu clearance-ul creatininei < 10 ml/min și la pacienți care efectuează ședințe de dializă nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea în condiții de siguranță a medicamentului, de aceea valsartanul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Valsartanul este legat în proporție mare de proteinele plasmatice și este improbabil să fie îndepărtat prin dializă.

Insuficiență hepatică

Aproximativ 70% din doza absorbită este eliminat prin bilă, în principal sub formă nemodificată. Valsartanul nu prezintă o metabolizare notabilă. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, aria de sub curba concentrațiilor plasmatice ale valsartanului în funcție de timp, ASC, a fost în medie de două ori mai mare în comparație cu voluntarii sănătoși. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio corelație între concentrațiile plasmatice de valsartan și gradul disfuncției hepatice. Administrarea valsartanului nu a fost studiată la pacienți cu disfuncție hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu ce a inclus 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 valsartan sub formă de suspensie (în medie: 0,9 până la 2 mg/kg, cu o doză maximă de 80 mg), clearance-ul (litri/oră/kg) valsartanului a fost comparabil în intervalul de vârstă de la 1 până la 16 ani și similar celui al adulților cărora li s-a administrat aceeași formă farmaceutică a medicamentului.

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 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 potasemia 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 lactației a dus la o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere a dezvoltării (detașare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la

pui (vezi pct. 4.6). Dozele administrate la șobolani (600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om, calculate în mg/m² (calculule presupun o doză administrată oral de 320 mg pe zi la un pacient de 60 kg).

În studiile non-clinice de siguranță farmacologică, dozele mari de valsartan (200 până la 600 mg/kg greutate corporală) au provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a ureei plasmatică, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Dozele administrate la șobolani (200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 și 18 ori mai mari decât dozele maxime recomandate la om, calculate în mg/m² (calculule presupun o doză administrată oral de 320 mg pe zi la un pacient de 60 kg).

La maimuțele marmoset, la doze similare, modificările au fost asemănătoare, însă mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie, însoțită de creșterea ureei și 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 determină hipotensiune arterială prelungită, în special la maimuțele marmoset. La om, în cazul administrării dozelor terapeutice de valsartan, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

Copii și adolescenți

Doza zilnică administrată pe cale orală la șobolani nou-născuți/tineri (din ziua 7 până în ziua 70 postnatală) - valsartan în doză 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 deteriorare renală persistentă, ireversibilă. Aceste efecte menționate mai sus demonstrează efectul farmacologic exagerat anticipat al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și blocantelor receptorilor angiotensinei II de tip 1; aceste efecte sunt observate dacă șobolanii sunt tratați în primele 13 zile de viață.

Această perioadă luată în calcul la animale corespunde la 36 săptămâni de sarcină la om și ar putea fi extinsă până la 44 săptămâni după concepție. Șobolanii tineri incluși în studiul efectuat cu valsartan au fost tratați până în ziua a 70-a, iar efectele asupra maturizării renale (4-6 săptămâni după naștere) nu pot fi excluse. Maturizarea funcțională renală este un proces în continuă desfășurare în primul an de viață la om. Prin urmare, nu poate fi exclusă o relevanță clinică la copiii cu vârsta <1 an, în timp ce datele nonclinice nu indică o problemă de siguranță în cazul administrării la copii cu vârsta peste 1 an.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină pH 101
Crospovidonă tip A
Povidonă K 30
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Galben de chinolină (E 104)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 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

Blistere din PVC-PCTFE/Al

Vapress 40 mg, Vapress 80 mg, Vapress 160 mg: cutii a 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 și 280 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos str. 3011 Limassol

Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vapress 40 mg comprimate filmate

9900/2017/01-20

Vapress 80 mg comprimate filmate

9901/2017/01 -20

Vapress 160 mg comprimate filmate

9902/2017/01-20

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Aprilie 2017.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022