



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VALSARTAN DOC Generici 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film di VALSARTAN DOC Generici 40 mg contiene 21,11 mg di lattosio monoidrato e 0,126 mg di lecitina (contiene olio di soia).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

VALSARTAN DOC Generici 40 mg compresse: compresse rivestite con film di colore giallo, ovali, biconvesse, 9 x 4.5mm, con una linea di incisione da un lato e segnate con "V" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.

Infarto miocardico recente

Trattamento di pazienti adulti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica secondaria a infarto miocardico recente (12 ore – 10 giorni) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Insufficienza cardiaca

Trattamento di pazienti adulti con insufficienza cardiaca sintomatica quando gli ACE inibitori non sono tollerati o in pazienti intolleranti ai betabloccanti come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non possono essere utilizzati (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Infarto miocardico recente

Nei pazienti clinicamente stabili, la terapia può essere iniziata 12 ore dopo un infarto miocardico. Dopo una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, la dose di valsartan deve essere aumentata a 40 mg, 80 mg e 160 mg due volte al giorno nelle settimane successive. La dose iniziale è ottenuta mediante la compressa divisibile da 40 mg.

La dose massima è 160 mg due volte al giorno. In generale si raccomanda che i pazienti raggiungano una dose di 80 mg due volte al giorno entro 2 settimane dall'inizio della terapia e la dose massima, 160 mg due volte al giorno, entro 3 mesi, a seconda della tollerabilità del paziente. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica o disfunzione renale si deve considerare una riduzione della dose.

Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto miocardico, quali trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Il trattamento concomitante con ACE inibitori non è raccomandato (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La valutazione dei pazienti con infarto miocardico recente deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per VALSARTAN DOC Generici è di 40 mg due volte al giorno. L'aumento della dose fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno, deve essere fatto ad intervalli di almeno due settimane, fino al massimo dosaggio tollerato dal paziente. Si deve considerare una riduzione della dose dei diuretici somministrati contemporaneamente. La dose massima giornaliera somministrata durante gli studi clinici è di 320 mg, in dosi divise.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la tripla combinazione di un ACE inibitore, valsartan e un beta-bloccante o un diuretico risparmiatore di potassio non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

Ulteriori informazioni su popolazioni particolari

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Danno renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti adulti con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan e aliskiren in pazienti con danno renale (GFR < 60 mL/min/1.73 m²) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Diabete mellito

L'uso concomitante di valsartan e aliskiren in pazienti con diabete mellito è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

L'uso di VALSARTAN DOC Generici è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni

La dose iniziale è 40 mg una volta al giorno nei bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg una volta al giorno nei bambini di peso uguale o superiore a 35 kg. La dose deve essere aggiustata in base alla risposta della pressione arteriosa. Per le dosi massime studiate negli studi clinici fare riferimento alla tabella che segue.

Dosi superiori a quelle riportate in tabella non sono state studiate e non sono pertanto raccomandate.

| | |
|-----------------|-------------------------------------------|
| Peso | Dose massima studiata negli studi clinici |
| ≥18 kg, <35 kg | 80 mg |
| ≥35 kg, <80 kg | 160 mg |
| ≥80 kg, ≤160 kg | 320 mg |

Bambini di età inferiore a 6 anni

I dati disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Tuttavia, la sicurezza e efficacia di VALSARTAN DOC Generici nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni non sono state stabilite.

Uso nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni con compromissione renale

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, valsartan non è pertanto raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere controllati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uso nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni con compromissione epatica

Come per gli adulti, VALSARTAN DOC Generici è controindicato nei pazienti pediatrici con grave compromissione epatica, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'esperienza sull'uso di VALSARTAN DOC Generici nei pazienti pediatrici con compromissione epatica da lieve a moderata è limitata. In questi pazienti la dose di valsartan non deve superare 80 mg.

Insufficienza cardiaca e infarto miocardico recente pediatrici

VALSARTAN DOC Generici non è raccomandato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e dell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Modo di somministrazione

VALSARTAN DOC Generici può essere assunto indipendentemente dai pasti e deve essere somministrato con acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di VALSARTAN DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperkaliemia

L'uso concomitante con integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Compromissione della funzionalità renale

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza di impiego in pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min ed in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere utilizzato con cautela in tale popolazione di pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti adulti con clearance della creatinina >10 ml/min. (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

L'uso concomitante di ARB - incluso valsartan - o di ACE inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (GFR < 60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, senza colestasi, VALSARTAN DOC Generici deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sodio e/o volume depleti

In pazienti fortemente sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con valsartan. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con VALSARTAN DOC Generici, ad es. riducendo la dose di diuretico.

Stenosi dell'arteria renale

Non è stata stabilita la sicurezza di impiego di valsartan in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico.

La somministrazione di valsartan a breve termine a dodici pazienti affetti da ipertensione reno-vascolare secondaria a stenosi unilaterale dell'arteria renale non ha indotto alcuna alterazione significativa dell'emodinamica renale, della creatinina sierica o dell'azotemia (BUN). Tuttavia, poiché altre sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina possono aumentare l'azotemia e la creatinina sierica nei pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, durante il trattamento con valsartan si raccomanda il monitoraggio della funzione renale.

Trapianto renale

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza di impiego di valsartan in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con valsartan in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per tutti gli altri vasodilatatori, è necessaria particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Infarto miocardico recente

La somministrazione combinata di captopril e valsartan non ha evidenziato alcun beneficio clinico addizionale, mentre il rischio di eventi avversi è aumentato, in confronto al trattamento con le rispettive monoterapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). L'associazione di valsartan con un ACE inibitore non è pertanto raccomandata.

Quando si inizia una terapia in pazienti post-infartuati si deve procedere con cautela. La valutazione dei pazienti post-infartuati deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di valsartan nei pazienti post-infartuati induce generalmente una certa riduzione della pressione arteriosa, ma di solito non è necessario interrompere la terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purché vengano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando VALSARTAN DOC Generici viene assunto in associazione con un ACE-inibitore.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e VALSARTAN DOC Generici non ha dimostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Questa associazione sembra aumentare il rischio di eventi avversi e non è pertanto raccomandata.

Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e valsartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione del sangue.

E' necessaria cautela quando si inizia una terapia in pazienti con insufficienza cardiaca. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di VALSARTAN DOC Generici in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente provoca una riduzione della pressione sanguigna, ma non è normalmente necessaria la sospensione della terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purché vengano seguite le istruzioni relative alla posologia (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con ACE inibitori è stato associato a oliguria e/o azotemia progressiva e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte. Poiché il valsartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di VALSARTAN DOC Generici possa essere associato a un peggioramento della funzionalità renale.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Storia di angioedema

Nei pazienti trattati con valsartan è stato segnalato angioedema, incluso edema della laringe e della glottide, che causa ostruzione delle vie aeree, e/o gonfiore del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua; alcuni di questi pazienti hanno precedentemente sperimentato angioedema con altri farmaci, compresi ACE inibitori. Il trattamento con valsartan deve essere immediatamente interrotto nei pazienti che sviluppano angioedema e il valsartan non deve essere ri-somministrato.

Duplica Blocco del sistema Renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Popolazione pediatrica

Compromissione della funzionalità renale

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, pertanto valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere controllati attentamente durante il trattamento con valsartan. In particolare questo si applica quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

L'uso concomitante di ARB, incluso valsartan, o di ACE inibitori con aliskiren è controindicato in pazienti con danno renale (GFR < 60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Compromissione della funzionalità epatica

Come negli adulti, valsartan è controindicato nei pazienti pediatrici con grave insufficienza epatica, cirrosi biliare e in pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). L'esperienza clinica con valsartan nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica da lieve a moderata è limitata. In questi pazienti la dose di valsartan non deve superare 80 mg.

Intolleranza al galattosio, deficienza della Lapp Lattasi, malassorbimento del glucosio-galattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp Lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Lecitina

Questo medicinale contiene lecitina. Questo medicinale non deve essere usato se il paziente è ipersensibile alle arachidi o alla soia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Duplica Blocco del sistema Renina-angiotensina (RAS) con ARB, ACE inibitori, o aliskiren:

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4. e 5.1).

Litio

In caso di uso concomitante di ACE inibitori, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A causa della mancanza di esperienza sull'impiego contemporaneo di valsartan e litio, tale associazione non è raccomandata. Nel caso l'uso della combinazione risultasse necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio e altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio

Qualora fosse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli sierici del potassio.

Uso concomitante che richiede cautela

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/die, e FANS non selettivi

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in associazione a farmaci antinfiammatori non steroidei, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e indurre un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

Altri

Negli studi di interazione con valsartan, non sono state riscontrate interazioni aventi rilevanza clinica con valsartan o qualcuno dei seguenti medicinali: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti ipertesi, dove sono comuni sottostanti anomalie renali, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone e che possono aumentare il potassio sierico. Devono essere attentamente controllati la funzionalità renale e il potassio sierico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia); vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza". Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento, l'uso di valsartan non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Fertilità

Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di topi maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m² (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi relativi all'effetto sulla capacità di guidare veicoli. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è consistente con la farmacologia di valsartan. L'incidenza delle reazioni avverse non è sembrata correlata alla dose o alla durata del trattamento né è stata individuata alcuna associazione con il sesso, l'età o la razza.

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nei risultati degli esami di laboratorio sono elencate nella tabella che segue secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente definizione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$), comprese le segnalazioni isolate. All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile attribuire una frequenza alle reazioni avverse segnalate nel corso dell'esperienza post-marketing e nei risultati degli esami di laboratorio e pertanto queste sono riportate con frequenza "non nota".

- **Ipertensione**

| Patologie del sistema emolinfopoietico | |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Non nota | Riduzione dell'emoglobina, riduzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Non nota | Ipersensibilità, compresa malattia da siero |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| Non nota | Aumento del potassio sierico, iponatriemia |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Non comune | Vertigini |
| Patologie vascolari | |
| Non nota | Vasculite |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| Non comune | Tosse |
| Patologie gastrointestinali | |
| Non comune | Dolore addominale |
| Patologie epatobiliari | |
| Non nota | Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Non nota | Angioedema, eruzione cutanea, prurito |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Non nota | Mialgia |
| Patologie renali e urinarie | |
| Non nota | Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale, aumento della creatinina sierica |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Non comune | Affaticamento |

Popolazione pediatrica

Iperensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici in doppio cieco, randomizzati, condotti su 561 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 18 anni. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, non sono state identificate differenze rilevanti in termini di tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza dei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 18 anni e il profilo rilevato in precedenza nei pazienti adulti.

La valutazione neurocognitiva e dello sviluppo dei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 16 anni complessivamente non ha rivelato influenze negative clinicamente rilevanti dopo il trattamento con valsartan per un periodo di tempo fino ad un anno.

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, condotto su 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, al quale ha fatto seguito un'estensione di un anno in aperto, sono stati osservati due morti e casi isolati di un marcato innalzamento delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva significative comorbidità. Non è stata stabilita una relazione causale con valsartan. In un secondo studio, nel quale sono stati randomizzati 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, non si sono verificati innalzamenti significativi delle transaminasi epatiche o morti con il trattamento con valsartan.

L'iperkaliemia è stata osservata con maggiore frequenza nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni con una sottostante malattia renale cronica.

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati in pazienti adulti post-infartuati e/o con insufficienza cardiaca differisce dal profilo di sicurezza generale osservato nei pazienti con ipertensione. Questa osservazione può essere correlata alla patologia sottostante. Le reazioni avverse osservate nei pazienti adulti post-infartuati e/o con insufficienza cardiaca sono riportate di seguito.

- **Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca (studiati solo nei pazienti adulti)**

| | |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | |
| Non nota | Trombocitopenia |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Non nota | Ipersensibilità, compresa malattia da siero |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| Non comune | Iperkaliemia |
| Non nota | Aumento del potassio sierico, iponatriemia |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Comune | Capogiri, capogiri posturali |
| Non comune | Sincope, cefalea |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Non comune | Vertigini |
| Patologie cardiache | |
| Non comune | Insufficienza cardiaca |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Patologie vascolari | |
| Comune | Ipotensione, ipotensione ortostatica |
| Non nota | Vasculite |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| Non comune | Tosse |
| Patologie gastrointestinali | |
| Non comune | Nausea, diarrea |
| Patologie epatobiliari | |
| Non nota | Aumentati valori della funzionalità epatica |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Non comune | Angioedema |
| Non nota | Eruzione cutanea, prurito |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Non nota | Mialgia |
| Patologie renali e urinarie | |
| Comune | Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale |
| Non comune | Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica |
| Non nota | Aumento dell'azotemia (BUN) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Non comune | Astenia, affaticamento |

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di valsartan può provocare una marcata ipotensione, che può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione delle condizioni circolatorie.

In caso di ipotensione è bene porre il paziente in posizione supina e provvedere alla correzione del volume di sangue.

E' improbabile che valsartan possa essere rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, non associati, codice ATC: C09CA03.

Valsartan è uno specifico, potente antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT₁ attuato da valsartan, può stimolare il recettore AT₂ non bloccato, che sembra controbilanciare l'azione del recettore AT₁. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT₁ ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT₁ (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT₂.

Valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE, noto anche come chininasi II, che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dell'angiotensina II siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ($P < 0,05$) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ($P < 0,05$).

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o

ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Infarto miocardico recente

Lo studio VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) è stato uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco condotto in 14.703 pazienti con infarto miocardico acuto e segni, sintomi o evidenza radiologica di insufficienza cardiaca congestizia e/o evidenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (resa manifesta da una frazione di eiezione $\leq 40\%$ mediante scintigrafia ventricolare o $\leq 35\%$ mediante ecocardiografia o angiografia ventricolare con mezzo di contrasto). I pazienti sono stati randomizzati, in un periodo variabile dalle 12 ore ai 10 giorni successivi all'insorgenza dei sintomi di un infarto miocardico, a valsartan, captopril o alla loro combinazione. La durata media del trattamento è stata di due anni. L'endpoint primario era il tempo d'insorgenza della mortalità per tutte le cause.

Valsartan è risultato efficace quanto captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause dopo un infarto miocardico. La mortalità per tutte le cause è stata simile nei gruppi trattati con valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). L'associazione di valsartan a captopril non ha aggiunto ulteriori benefici al captopril somministrato in monoterapia. Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril nella mortalità per tutte le cause in base a età, genere, razza, terapie o patologia di base. Valsartan è risultato anche efficace nel prolungare il tempo di insorgenza e nel ridurre la mortalità cardiovascolare, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, la recidiva di infarto miocardico, l'arresto cardiaco rianimato e l'ictus non fatale (endpoint secondario composito).

Il profilo di sicurezza di valsartan è risultato consistente con il decorso clinico di pazienti trattati dopo un infarto miocardico. Per quanto riguarda la funzionalità renale, è stato osservato un raddoppio della creatinina sierica nel 4,2% dei pazienti trattati con valsartan, nel 4,8% dei pazienti trattati con valsartan + captopril e nel 3,4% dei pazienti trattati con captopril. Le interruzioni della terapia dovute a vari tipi di disfunzione renale sono state del 1,1% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan, del 1,3% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan+captopril, e dello 0,8% nel gruppo di pazienti trattati con captopril. La valutazione dei pazienti con infarto miocardico deve comprendere un esame della funzionalità renale.

Non si sono riscontrate differenze nella mortalità per tutte le cause, nella mortalità o morbilità cardiovascolare quando farmaci beta-bloccanti sono stati associati alla combinazione valsartan + captopril, a valsartan da solo o al captopril da solo. Indipendentemente dal medicinale somministrato la mortalità è stata inferiore nel gruppo di pazienti trattati con un beta-bloccante, suggerendo che il noto effetto benefico dei beta-bloccanti in questa popolazione veniva mantenuto in questo studio.

Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è stato uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale di confronto tra valsartan e placebo sulla morbilità e mortalità in 5.010 pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II (62%), III (36%) e IV (2%), trattati con le terapie usuali e con LVEF < 40% e diametro diastolico interno del ventricolo sinistro (LVIDD) > 2,9 cm/m². La terapia di base comprendeva ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up è stata di quasi 2 anni. La dose media giornaliera di valsartan nel Val-HeFT è stata di 254 mg. Lo studio aveva 2 obiettivi primari: mortalità (tempo al decesso) per tutte le cause e mortalità e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come decesso, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o somministrazione intravenosa di medicinali inotropi o vasodilatatori per 4 ore o più, senza ospedalizzazione.

La mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile ($p=NS$) nei gruppi valsartan (19,7%) e placebo (19,4%). Il beneficio primario è stato una riduzione di rischio del 27,5% (95% CI: da 17% a 37%) per il tempo necessario per la prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% contro 18,5%). Risultati apparentemente in favore del placebo (endpoint composito mortalità e morbilità pari al 21,9% nel gruppo placebo contro il 25,4% del gruppo valsartan) sono stati osservati nei pazienti trattati con la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan.

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore ($n=366$) i benefici relativi alla morbilità sono stati superiori. In tale sottogruppo la mortalità dovuta a tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: da -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) ed il rischio composito mortalità morbilità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un beta-bloccante, la mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile ($p=NS$) nei gruppi valsartan (21,8%) e placebo (22,5%). Il rischio composito mortalità e morbilità si è significativamente ridotto del 18,3% (95% CI: 8% a 28%) con valsartan rispetto a placebo (31,0% vs. 36,3%).

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresa la dispnea, l'affaticamento, l'edema e i rantoli, in confronto a placebo. Rispetto a placebo, i pazienti trattati con valsartan avevano una qualità di vita migliore all'endpoint (come dimostrato dalla variazione di punteggio del Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life) rispetto al basale.

Rispetto a placebo, all'endpoint la frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan era significativamente aumentata e il LVIDD significativamente ridotto rispetto al basale.

Popolazione pediatrica

Iperensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato studiato in quattro studi clinici in doppio cieco, randomizzati, condotti in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e in 165 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 6 anni. Patologie renali e urinarie e obesità sono state le condizioni mediche sottostanti più comuni che potevano potenzialmente contribuire all'ipertensione dei bambini arruolati in questi studi.

Esperienza clinica nei bambini di età pari o superiore a 6 anni

In uno studio clinico che ha coinvolto 261 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni, i pazienti che pesavano <35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg al giorno di valsartan compresse (dosi bassa, media e alta) e i pazienti che pesavano ≥ 35 kg hanno ricevuto 20, 80 e 160 mg al giorno di valsartan compresse (dosi bassa, media e alta). Dopo 2 settimane, valsartan ha ridotto la pressione sia sistolica che diastolica in modo dose-dipendente. Complessivamente, i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica, rispettivamente di 8, 10, 12 mm Hg rispetto al basale. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati, o per continuare a ricevere la stessa dose di valsartan o per passare al placebo. Nei pazienti che hanno continuato a ricevere dosi medie e alte di valsartan, la pressione sistolica a valle era di -4 e -7 mmHg inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose bassa di valsartan, la pressione sistolica a valle era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Complessivamente, l'effetto antipertensivo dose-dipendente di valsartan è risultato costante attraverso tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico che ha coinvolto 300 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 18 anni, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere compresse di valsartan o enalapril per 12 settimane. I bambini di peso compreso tra 18 kg e < 35 kg hanno ricevuto 80 mg di valsartan o 10 mg di enalapril; quelli di peso compreso tra 35 kg e < 80 kg hanno ricevuto 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril e quelli di peso ≥ 80 kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o 40 mg di enalapril. La diminuzione della pressione sistolica è risultata comparabile nei pazienti che hanno ricevuto valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (valore p di non inferiorità <0,0001). Risultati analoghi si sono osservati per la pressione diastolica, con riduzioni di 9,1 mmHg con valsartan e 8,5 mmHg con enalapril.

Esperienza clinica nei bambini di età inferiore a 6 anni

Sono stati condotti due studi clinici, rispettivamente con 90 e 75 pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni. Non sono stati arruolati in questi studi bambini di età inferiore a 1 anno. Nel primo studio è stata confermata l'efficacia di valsartan rispetto al placebo, ma non è stata dimostrata una correlazione dose-risposta. Nel secondo studio, dosi più alte di valsartan sono state associate ad una maggiore riduzione pressoria, ma la correlazione dose-risposta non ha raggiunto significatività statistica e la differenza nel trattamento rispetto al placebo non è risultata significativa. A causa di queste discrepanze, valsartan non è raccomandato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.8).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con valsartan in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica nell'insufficienza cardiaca e nell'insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico recente (vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni plasmatiche di picco di valsartan si raggiungono dopo 2–4 ore per le compresse e dopo 1–2 ore per la formulazione in soluzione. La sua biodisponibilità assoluta media è rispettivamente del 23% e 39% per le compresse e la formulazione in soluzione. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC, area sotto la curva di concentrazione plasmatica) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, pertanto valsartan può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione di valsartan allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, indicando così che valsartan non si distribuisce ampiamente nei tessuti. Valsartan è altamente (94–97%) legato alle proteine sieriche, principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione:

Valsartan non viene biotrasformato in misura elevata, in quanto soltanto circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione:

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha}$ < 1 ora e $t_{1/2\beta}$ di circa 9 ore). Valsartan viene escreto principalmente per eliminazione biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e attraverso i reni nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente come farmaco immutato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale plasmatica). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

Pazienti con insufficienza cardiaca

I tempi medi per raggiungere le concentrazioni di picco e l'emivita di eliminazione di valsartan nei pazienti con

insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C_{max} di valsartan sono quasi proporzionali con l'aumento della dose nell'intervallo di dosaggi usato in clinica (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore di accumulo medio è circa 1,7. La clearance apparente di valsartan in seguito a somministrazione orale è circa 4,5 l/ora. Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'età non influenza la clearance apparente.

Gruppi speciali di pazienti

Anziani

In alcuni soggetti anziani, è stata osservata un'esposizione sistemica a valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico.

Compromessa funzionalità renale

Come ci si attenderebbe da un composto per cui la clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Ad oggi non sono disponibili dati sull'uso sicuro del medicinale in pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min ed in quelli sottoposti a dialisi, dunque valsartan deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche ed è improbabile che possa essere rimosso mediante emodialisi.

Compromissione epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene escreta nella bile, principalmente nella forma immodificata. Valsartan non va incontro ad alcuna biotrasformazione degna di nota. Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve-moderato è stata osservata un'esposizione (AUC) doppia di quella osservata in soggetti sani. Non è stata tuttavia osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan ed il grado della disfunzione epatica. Valsartan non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

In uno studio condotto su 26 pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 1 e 16 anni) ai quali è stata somministrata una dose singola di una sospensione di valsartan (in media da 0,9 a 2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan è risultata paragonabile nell'intervallo di età compreso tra 1 e 16 anni e simile a quella degli adulti che hanno ricevuto la stessa formulazione.

Compromissione della funzionalità renale

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato; valsartan non è pertanto raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio serico devono essere attentamente controllati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m² (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima umana raccomandata su base mg/m² (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

Popolazione pediatrica

La somministrazione orale giornaliera di valsartan a ratti in età neonatale e giovanile (dal giorno 7 al giorno 70 dopo la nascita) a basse dosi, come 1 mg/kg/giorno (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno in base all'esposizione sistemica) ha provocato danni renali persistenti e irreversibili. Questi effetti rappresentano un atteso evento farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e degli antagonisti dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II. Tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita.

Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione nel genere umano, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento. Nello studio su valsartan in età giovanile, i ratti sono stati trattati fino al giorno

70 e non possono essere esclusi effetti sullo sviluppo renale (settimane postnatali 4-6). Nell'uomo, lo sviluppo della funzionalità renale è un processo continuo durante il primo anno di vita. Di conseguenza non può essere esclusa una rilevanza clinica nei bambini di età <1 anno, mentre i dati preclinici non indicano problemi di sicurezza nei bambini di età superiore a 1 anno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Povidone K29-K32
Talco
Magnesio Stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento con film

Alcol polivinilico
Macrogol 3350
Talco
Lecitina (contiene olio di soia) (E322)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni per compresse confezionate in blisters in PVC/PE/PVDC-Al

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliester in PVC/PE/PVDC-Al.

Confezioni: 7, 14 e 28 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l

Via Turati 40

20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039815016 - 40 mg compresse rivestite con film - 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

039815028 - 40 mg compresse rivestite con film - 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

039815030 - 40 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Maggio 2011/Ottobre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2016