

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Pfizer 40 mg compresse rivestite con film  
Valsartan Pfizer 80 mg compresse rivestite con film  
Valsartan Pfizer 160 mg compresse rivestite con film  
Valsartan Pfizer 320 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[40 mg]

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan.  
Eccipienti: Ogni compressa rivestita con film contiene 24 mg di lattosio monoidrato.

[80 mg]

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan.  
Eccipienti: Ogni compressa rivestita con film contiene 48 mg di lattosio monoidrato.

[160 mg]

Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan.  
Eccipienti: Ogni compressa rivestita con film contiene 96 mg di lattosio monoidrato.

[320 mg]

Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan.  
Eccipienti: Ogni compressa rivestita con film contiene 192 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

#### Valsartan 40 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film biconvesse, di colore giallo, di forma ovale, con bordi smussati, con impresso "I" da un lato e "73" dall'altro lato, con una linea di frattura che separa il 7 e il 3. Le dimensioni sono 10,1 mm X 5,1 mm.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

#### Valsartan 80 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film biconvesse, di colore rosso chiaro, di forma rotonda (diametro di 9,3 mm), con bordi smussati, con impresso "I" da un lato e "74" dall'altro lato, con una linea di frattura che separa il 7 e il 4.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

#### Valsartan 160 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film biconvesse, di colore grigio-arancio, di forma ovale, con bordi smussati, con impresso "I" da un lato e "75" dall'altro lato, con una linea di frattura che separa il 7 e il 5. Le dimensioni sono 17,6 mm X 7,6 mm.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

#### Valsartan 320 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film biconvesse, di colore grigio scuro-violetto, di forma ovale, con bordi smussati, con impresso "I" da un lato e "18" dall'altro lato, con una linea di frattura che separa l'1 e l'8. Le dimensioni sono 21,2 mm X 9,8 mm.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Ipertensione (solo 40 mg)

Trattamento dell'ipertensione in bambini e adolescenti da 6 a 18 anni.

#### Ipertensione (solo 80 mg, 160 mg e 320 mg)

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti e dell'ipertensione nei bambini e adolescenti da 6 a 18 anni.

#### Infarto del miocardio recente (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)

Trattamento di pazienti adulti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica del ventricolo sinistro asintomatica dopo un recente (12 ore – 10 giorni) infarto del miocardio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Insufficienza cardiaca (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti adulti quando un inibitore dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) non può essere usato o in aggiunta alla terapia con un ACE inibitore quando un beta bloccante non può essere usato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### Ipertensione (solo 80 mg, 160 mg e 320 mg)

La dose iniziale raccomandata di Valsartan Pfizer è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto antipertensivo si presenta solitamente entro 2 settimane e gli effetti massimi vengono raggiunti entro le 4 settimane. In alcuni pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata da 160 mg fino a un massimo di 320 mg.

Valsartan Pfizer può essere anche somministrato con altri agenti antiipertensivi. L'aggiunta di un diuretico quale l'idroclorotiazide può provocare un decremento della pressione sanguigna anche in questi pazienti.

##### Infarto del miocardio recente (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)

In pazienti clinicamente stabili, la terapia può essere iniziata immediatamente dopo le prime 12 ore dall'infarto del miocardio. Dopo una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, il valsartan dovrà essere aumentato gradualmente a 40 mg, 80 mg e 160 mg due volte al giorno nel corso delle successive settimane. La dose di partenza viene somministrata mediante le compresse divisibili da 40 mg. La dose massima target è di 160 mg due volte al giorno. In generale, si raccomanda che i pazienti raggiungano un dosaggio di 80 mg due volte al giorno entro due settimane dall'inizio del trattamento e che la dose massima target, 160 mg due volte al giorno, sia raggiunta entro tre mesi, in base alla tollerabilità del paziente. In caso di comparsa di ipotensione sintomatica o disfunzione renale, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio.

Valsartan Pfizer può essere usato in pazienti trattati successivamente ad infarto del miocardio con altri medicinali, es. trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. La combinazione con ACE inibitori non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti dopo infarto del miocardio deve sempre includere una valutazione della funzionalità renale.

##### Insufficienza cardiaca (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)

La dose di partenza raccomandata è di 40 mg di valsartan due volte al giorno. Un innalzamento del dosaggio a 80 mg e 160 mg due volte al giorno può essere effettuato ad intervalli di almeno due settimane, se tollerato dal paziente. Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose del diuretico somministrato contemporaneamente. La dose massima somministrata durante gli studi clinici è stata di 320 mg in dosi separate.

Valsartan Pfizer può essere somministrato con altri medicinali per l'insufficienza cardiaca. Comunque, la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta bloccante e valsartan non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere una valutazione della funzionalità renale.

#### Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari

##### Anziani

Non è richiesto nessun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

##### Compromissione renale

Non è richiesto nessun aggiustamento della dose nei pazienti adulti con una clearance della creatinina > 10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### Compromissione epatica

Valsartan Pfizer è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica, cirrosi biliare e in pazienti colestatici (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Nei pazienti con danno epatico da lieve a moderato, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare 80 mg.

##### Popolazione pediatrica

###### Ipertensione pediatrica

###### Bambini e adolescenti da 6 ai 18 anni di età

La dose iniziale di 40 mg una volta al giorno per bambini di peso inferiore ai 35 kg e 80 mg una volta al giorno per i bambini di peso uguale o superiore a 35 kg. La dose deve essere aggiustata in base alla risposta pressoria. Per i dosaggi massimi valutati durante gli studi clinici, riferirsi alla tabella sottostante.

Dosaggi superiori a quelli elencati non sono stati studiati e, di conseguenza, non sono raccomandati.

Peso	Dose massima valutata negli studi clinici
≥ 18 kg < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg ≤ 160 kg	320 mg

###### Bambini al di sotto dei 6 anni di età

I dosaggi disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di valsartan nei bambini di età compresa fra 1 e 6 anni non è stata stabilita.

###### Uso in pazienti pediatrici da 6 a 18 anni di età con compromissione renale

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

###### Uso in pazienti pediatrici da 6 a 18 anni di età con compromissione epatica

Come negli adulti, Valsartan Pfizer è controindicato nei pazienti pediatrici con grave danno epatico, cirrosi biliare e in pazienti colestatici (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Esiste un'esperienza clinica limitata sull'utilizzo di valsartan in pazienti pediatrici con compromissione epatica da lieve a moderata. In questi pazienti la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

###### Pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca e infarto del miocardio recente

Valsartan Pfizer è sconsigliato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca e dell'infarto del miocardio recente in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, a causa della carenza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

### Modo di somministrazione

Valsartan Pfizer può essere preso indipendentemente dai pasti e deve essere assunto con acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Iperkaliemia

L'uso concomitante di 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 renale

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego di Valsartan Pfizer in pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min e in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere utilizzato con cautela in tali pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con clearance della creatinina > 10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, senza colestasi, Valsartan Pfizer 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 in chi riceve elevati dosaggi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Valsartan Pfizer. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Valsartan Pfizer, ad esempio riducendo la dose di diuretico.

#### Stenosi dell'arteria renale

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

La somministrazione di Valsartan Pfizer a breve termine a dodici pazienti affetti da ipertensione renovascolare 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 funzionalità renale.

#### Trapianto di rene

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

#### Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan Pfizer 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 (CMIO).

#### Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, 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 accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Infarto del miocardio recente (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)

La somministrazione combinata di captopril e valsartan non ha evidenziato alcun beneficio clinico addizionale, mentre il rischio di effetti indesiderati 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 Pfizer nei pazienti post-infartuati produce generalmente una riduzione della pressione arteriosa, ma non è di solito necessario interrompere la terapia a causa di un'ipotensione sintomatica persistente, purché vengano utilizzati i dosaggi consigliati (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza cardiaca (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)

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

È 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 Pfizer in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente provoca una riduzione della pressione arteriosa, ma non è normalmente necessaria la sospensione della terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purché vengano seguite le raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato con oliguria e/o progressiva azotemia e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte del paziente. Poiché valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Valsartan Pfizer sia associato a compromissione renale.

#### Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina (solo 320 mg)

In pazienti la cui funzionalità renale può essere influenzata dal sistema renina-angiotensina (es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o azotemia progressiva e in rari casi con insufficienza renale acuta e/o morte. Essendo valsartan un antagonista dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Valsartan Pfizer sia associato a compromissione della funzionalità renale.

#### Popolazione pediatrica

##### Compromissione renale

L'uso in pazienti pediatrici con una clearance della creatinina < 30 ml/min e in pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, pertanto non è raccomandato l'utilizzo di Valsartan Pfizer in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con valsartan. Questo vale particolarmente quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che rendono più probabile una compromissione della funzionalità renale.

##### Compromissione della funzionalità epatica

Come negli adulti, Valsartan Pfizer è controindicato nei pazienti pediatrici con grave danno renale, cirrosi biliare e in pazienti colestatici (vedere paragrafo 4.3 e 5.2). Esiste un'esperienza clinica limitata sull'utilizzo di valsartan in pazienti pediatrici con compromissione epatica da lieve a moderata. La dose di valsartan non deve superare gli 80 mg in questi pazienti.

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Uso concomitante non raccomandato

###### *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 in cui l'uso della combinazione risulti necessario, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

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

Qualora fosse necessario l'uso della combinazione di valsartan e 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 gli 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 monitoraggio della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

###### *Altri*

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

##### Popolazione pediatrica

In caso di ipertensione in bambini e adolescenti, in cui le anomalie renali sono comuni, si richiede cautela nell'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, in quanto possono incrementare i livelli di potassio sierico. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati.

#### **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 lieve 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. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, 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 accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che 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 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 hanno assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento, l'uso di Valsartan Pfizer non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

#### Fertilità

Valsartan Pfizer non ha effetti indesiderati sulle capacità riproduttive di ratti maschi e femmine, a dosi orali fino a 200 mg/kg/die. Questa dose è 6 volte maggiore quella massima raccomandata per l'uomo in base ai mg/m<sup>2</sup> (i calcoli sono effettuati assumendo una dose orale di 320 mg/die per 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 ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era comparabile a quella riscontrata con il placebo ed è coerente 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 l'etnia.

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  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); molto rara ( $< 1/10000$ ), 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; pertanto, queste sono riportate con frequenza "non nota".

- Ipertensione

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, riduzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia

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

### Popolazione pediatrica

#### Ipertensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco su 561 pazienti pediatrici da 6 a 18 anni di età. Ad eccezione di isolati problemi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, non sono state individuate significative differenze nel tipo, frequenza e gravità di effetti indesiderati fra il profilo di sicurezza dei pazienti pediatrici da 6 a 18 anni e quello precedentemente riportato per i pazienti adulti.

La valutazione neurocognitiva e dello sviluppo di pazienti pediatrici con un'età compresa tra i 6 e i 16 anni non ha rivelato effetti indesiderati clinicamente rilevanti dopo trattamento con valsartan fino a un anno.

In uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su 90 bambini da 1 a 6 anni di età, che è stato seguito da un'estensione in aperto di un anno, sono stati osservati due morti e casi isolati di innalzamento delle transaminasi epatiche. Questi casi appaiono nella popolazione con significative comorbidità. Una relazione causale con il valsartan non è stata stabilita. In un secondo studio randomizzato condotto su 75 bambini con un'età compresa tra 1 e 6 anni, non ci sono stati né significativi innalzamenti delle transaminasi né morti durante il trattamento con valsartan.

Iperkaliemia è stata osservata più frequentemente nei pazienti tra i 6 e i 18 anni con malattia renale cronica preesistente.

Il profilo di sicurezza osservato in studi clinici controllati su pazienti dopo infarto del miocardio e/o con insufficienza cardiaca varia dal profilo di sicurezza complessivo osservato nei pazienti ipertesi. Ciò può essere correlato alle malattie preesistenti dei pazienti. Effetti indesiderati che compaiono in pazienti dopo infarto del miocardio o con insufficienza cardiaca sono qui sotto elencati:

- Post-infarto del miocardio e/o insufficienza cardiaca (studiati solo negli adulti)

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	



Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio sierico, iponatriemia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Capogiri, capogiri posturali
Non comune	Sincope, cefalea
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Insufficienza cardiaca
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	Ipotensione, ipotensione ortostatica
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Nausea, diarrea
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumento dei valori di funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Angioedema
Non nota	Reazione cutanea, prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Insufficienza e compromissione renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azoto ureico nel sangue
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Astenia, fatica

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

Il sovradosaggio di Valsartan Pfizer può provocare 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; la stabilizzazione delle condizioni circolatorie è di primaria importanza.

In caso di ipotensione si deve porre il paziente in posizione supina e somministrare rapidamente soluzioni saline.

È improbabile che valsartan venga rimosso mediante emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il valsartan è uno specifico, potente antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT<sub>1</sub>, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT<sub>1</sub> attuato da valsartan, può stimolare i recettori AT<sub>2</sub> non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT<sub>1</sub>. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT<sub>1</sub> ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT<sub>1</sub> (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT<sub>2</sub>. Non è noto se valsartan si leghi o blocchi altri recettori ormonali o canali ionici conosciuti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (noto anche come chininasi II) che converte l'Ang I in Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui il 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 anamnesi di tosse secca durante la terapia con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti dello studio 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 ( $P < 0,05$ ).

#### Infarto del miocardio recente (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)

Lo studio VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) è 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 ventricolografia con radionuclidi 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 infarto miocardico. La mortalità per tutte le cause è stata simile nei gruppi trattati con valsartan (19,9%), con captopril (19,5%) e con 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 è stata 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 accertamento 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 trattamento 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 (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)

Val-HeFT è 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/m<sup>2</sup>. 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 2 anni circa. 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 composizione di 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: 17% a 37%) per il

tempo necessario per la prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% contro 18,5%). Risultati apparentemente a 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 pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore. In tale sottogruppo la mortalità dovuta a tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) ed il rischio composito mortalità e 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 trattati con valsartan (21,8%) e con 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 mostrato 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.

#### Ipertensione (solo 80 mg, 160 mg e 320 mg)

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione arteriosa induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, l'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e la massima riduzione della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 4 settimane e si mantiene nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide. La brusca sospensione di valsartan non è stata associata a fenomeni di ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs. amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 mcg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia < 120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita (p < 0,001) del 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 a 14,9) con amlodipina, nonostante diminuzioni simili della pressione arteriosa in entrambi i gruppi.

Lo studio Valsartan Reduction of Proteinuria (DROP) ha studiato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'escrezione urinaria di albumina (UAE) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 µgmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e sono stati trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95% CI: 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95% CI: 31% a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

#### Popolazione pediatrica

### Ipertensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in quattro studi randomizzati in doppio cieco con 561 pazienti in età pediatrica compresa tra 6 e 18 anni di età e 165 pazienti pediatrici da 1 a 6 anni di età. Le condizioni mediche preesistenti più comuni sono state patologie renali, urinarie e obesità che hanno potenzialmente contribuito all'ipertensione nei bambini reclutati in questi studi.

### Esperienza clinica in bambini di età pari o superiore a 6 anni

In uno studio clinico su 261 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni di età, i pazienti con peso corporeo < 35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg di valsartan compresse al giorno (dosaggio basso, medio, alto), e i pazienti con peso corporeo ≥ 35 kg hanno ricevuto 20, 80 e 160 mg di valsartan compresse al giorno (dosaggio basso, medio, alto). Al termine di 2 settimane, il valsartan ha provocato una riduzione dose-dipendente della pressione sia sistolica che diastolica. Nel complesso, i tre livelli di dosaggio di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica rispettivamente di 8, 10, 12 mmHg in confronto alla basale. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati e hanno continuato a ricevere la stessa dose di valsartan o sono passati a placebo. Nei pazienti che hanno continuato a ricevere le dosi medie e alte di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era -4 e -7 mmHg più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nei pazienti che hanno ricevuto una dose bassa di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era simile a quella dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo.

Nel complesso, l'effetto antipertensivo dose-dipendente del valsartan è stato coerente in tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico condotto su 300 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 18 anni, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati per l'assunzione di valsartan o enalapril compresse per 12 settimane. I bambini di peso compreso fra 18 e 35 kg hanno ricevuto valsartan 80 mg o enalapril 10 mg; mentre quelli di peso compreso fra 35 e 80 kg hanno ricevuto valsartan 160 mg o enalapril 20 mg; infine quelli di peso superiore a 80 kg hanno ricevuto valsartan 320 mg o enalapril 40 mg. Le riduzioni della pressione sistolica sono risultate comparabili nei pazienti che assumevano valsartan (15 mmHg) e enalapril (14 mmHg) (p-value di non inferiorità < 0,0001). Sono stati osservati anche risultati consistenti per la pressione diastolica, con una riduzione di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg, rispettivamente per valsartan ed enalapril.

### Esperienza clinica in bambini con un'età inferiore a 6 anni

Due studi clinici sono stati condotti rispettivamente su 90 e 75 pazienti da 1 a 6 anni. Nessun bambino di età inferiore a un anno è stato reclutato in questi studi. Nel primo studio, l'efficacia del valsartan rispetto al placebo è stata confermata anche se non è stato dimostrato un effetto dose-risposta. Nel secondo studio, dosi più elevate di valsartan sono state associate ad una maggiore riduzione della pressione arteriosa, ma l'effetto dose-risposta non ha avuto un andamento statisticamente significativo e la differenza del trattamento contro placebo non è risultata significativa. Sulla base di tale incongruenza, si consiglia l'utilizzo di valsartan in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.8).

L'European Medicines Agency ha escluso l'obbligo di presentazione dei risultati di studi con valsartan somministrato a tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con insufficienza cardiaca e insufficienza cardiaca dopo recente infarto del miocardio. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23%. 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

cl 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, il che indica 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.

#### Escrezione

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 immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica è di circa 2 l/h e la clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale plasmatica). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

#### Pazienti con insufficienza cardiaca (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)

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 Cmax di valsartan sono quasi proporzionali all'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.

##### Funzionalità renale compromessa

Come ci si attenderebbe da un composto la cui clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con danno 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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche ed è improbabile che possa essere rimosso mediante emodialisi.

##### Funzionalità epatica compromessa

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 compromessa funzionalità epatica di grado lieve-moderato è stata osservata un'esposizione (AUC) praticamente 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 (età fra 1 e 16 anni) a cui è stata somministrata una singola dose di valsartan (media: 0,9 – 2,0 mg/kg, con dose massima di 80 mg), la clearance (l/h/kg) del valsartan è risultata comparabile nel range di età da 1 a 16 anni e simile a quella negli adulti che ricevevano la stessa forma farmaceutica.

### Funzionalità renale compromessa

L'uso nella popolazione pediatrica con una clearance della creatinina < 30 ml/min e in pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, pertanto non è raccomandato la somministrazione di valsartan in tale classe di pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno.

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/m<sup>2</sup> (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, dosi elevate 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 su base mg/m<sup>2</sup> (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 iuxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali iuxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per le dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

### Popolazione pediatrica

La somministrazione del valsartan per via orale in dosi inferiori a 1 mg/kg/die (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/die in base all'esposizione sistemica) a ratti neonati/in età giovanile (dal settimo al settantesimo giorno dopo la nascita) ha provocato un danno renale persistente e irreversibile. Questi effetti rappresentano un atteso effetto farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti di tipo 1 dell'angiotensina II; tali effetti sono stati osservati se i ratti venivano trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione per l'uomo, che possono eccezionalmente essere estese a 44 settimane dopo il concepimento. I ratti in età giovanile hanno ricevuto valsartan fino al giorno 70, ed effetti sulla maturazione renale (settimane 4-6 successive alla nascita) non possono essere esclusi. La maturazione della funzionalità renale è un processo in continua evoluzione durante il primo anno di vita dell'uomo. Pertanto, una rilevanza clinica su bambini di età inferiore a 1 anno non può essere esclusa, mentre i dati preclinici non indicano problemi di sicurezza per i bambini di età superiore a 1 anno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo delle compresse*

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Silice colloidale anidra

Crospovidone (Tipo B)

Ipromellosa

Sodio laurilsolfato  
Talco  
Magnesio stearato

*Rivestimento delle compresse*

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 8000  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro nero (E172) (solo per le compresse da 320 mg)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

## 6.3 Periodo di validità

2 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister chiari in PVC/Aclar/Alluminio

40 mg: 14, 28, 30, 90 o 98 compresse  
80 mg & 160 mg: 14, 28, 30, 56, 90 o 98 compresse  
320 mg: 28, 30, 56 o 98 compresse

Flaconi HDPE con chiusura in PP

40 mg: 30 o 1000 compresse  
80 mg & 160 mg: 90 o 1000 compresse  
320 mg: 90 o 500 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina

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

AIC n. 040961017/M - "40 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961029/M - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961031/M - "40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961043/M - "40 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961056/M - "40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961068/M - "40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 040961070/M - "40 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 040961082/M - "80 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961094/M - "80 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR-AI

AIC n. 040961106/M - "80 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961118/M - "80 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961120/M - "80 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961132/M - "80 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961144/M - "80 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 040961157/M - "80 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 040961169/M - "160 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961171/M - "160 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961183/M - "160 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961195/M - "160 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961207/M - "160 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961219/M - "160 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961221/M - "160 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 040961233/M - "160 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 040961245/M - "320 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961258/M - "320 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961260/M - "320 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961272/M - "320 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/ACLAR-AI  
AIC n. 040961284/M - "320 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in contenitore HDPE  
AIC n. 040961296/M - "320 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in contenitore HDPE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17/04/2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

04/2012