

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REVALSAN 40 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan.

Eccipiente: lattosio anidro. Ogni compressa contiene 51,3 mg di lattosio anidro.

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

3-FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa gialla, di forma rotonda, biconvessa, avente diametro di 7.1 ± 0.2 mm, con impresso "J" su di un lato e "40" sul lato opposto.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti adulti quando non possono essere utilizzati ACE inibitori o come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere utilizzati beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2-Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per REVALSAN 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, suddivisa in due somministrazioni.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Non è tuttavia raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan (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.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

L'uso di REVALSAN è controindicato nei pazienti con insufficienza 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

Ipertensione 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 REVALSAN 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 insufficienza 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 serico devono essere controllati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Come per gli adulti, REVALSAN è controindicato nei pazienti pediatrici con grave insufficienza epatica, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3,

4.4 e 5.2). L'esperienza sull'uso di REVALSAN nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica lieve o moderata è limitata. In questi pazienti la dose di valsartan non deve superare 80 mg.

Insufficienza cardiaca pediatrica

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

Metodo di somministrazione

REVALSAN può essere assunto indipendentemente dai pasti e deve essere somministrato con acqua.

4.3-Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza 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.

Insufficienza 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).

Insufficienza epatica

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

Stenosi dell'arteria renale

Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego di REVALSAN 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 alterano il 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 precauzionale della funzione renale.

Trapianto renale

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con REVALSAN 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 (HOMC).

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 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 valsartan. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con valsartan deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'associazione tripla di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan non ha dimostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). L'associazione di valsartan con un ACE inibitore non è pertanto raccomandata.

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 in pazienti con insufficienza cardiaca 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).

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad esempio, 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 decesso. Poiché il valsartan è un antagonista dei

recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di REVALSAN possa essere associato a insufficienza renale.

Popolazione pediatrica

Insufficienza 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 necessario 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 serico 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.

Insufficienza epatica

Come negli adulti, REVALSAN 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 sull'uso di REVALSAN nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica lieve o moderata è limitata. In questi pazienti la dose non deve superare 80 mg.

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

4.5-Interazioni con altri medicinali e 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 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 da cucina 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 gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/die, e FANS non selettivi

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati insieme a farmaci antinfiammatori non steroidei, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può del 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, non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche aventi rilevanza clinica con valsartan o con alcuno 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 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. 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 valsartan.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con valsartan deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. E' 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 paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi esposizione a valsartan dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto valsartan 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 REVALSAN 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 eventi 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 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 $< 1/100$); 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, Iponatremia
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	Edema angioneurotico, 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

Ipertensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici in doppio cieco, randomizzati, condotti su 561 pazienti pediatrici 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 pediatrici 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 pediatrici 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 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, Iponatremia
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	Edema angioneurotico
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

4.9-Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di REVALSAN 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 somministrare rapidamente soluzioni saline.

E' improbabile che valsartan possa essere rimosso mediante emodialisi.

5-PROPRIETA' 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 i recettori AT₂ non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT₁. Valsartan non esplica nessuna 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 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 valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ($P < 0,05$) inferiore nei pazienti 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 ($P < 0,05$).

Insufficienza cardiaca

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/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 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 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% 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 morbidità 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 morbidità 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: -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) ed il rischio composito mortalità morbidità 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 morbidità 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 mm Hg 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 esentato dall'obbligo di presentare risultati di studi con valsartan nell'insufficienza cardiaca in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica. Per informazioni sull'uso in pediatria vedere il paragrafo 4.2.

5.2-Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni 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.

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 sua 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

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.

Alterata 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 alcuna 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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Alterata funzionalità 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 alterata 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 (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.

Insufficienza 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 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^2 (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 su base mg/m^2 (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: cellulosa microcristallina (E460), crospovidone (E1202), silice tipo dentale, magnesio stearato (E470b), lattosio anidro.

Rivestimento delle compresse: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol, ferro ossido giallo (E172).

6.2-Incompatibilità

Non pertinente.

6.3-Periodo di validità

3 anni

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente blister (Al/OPA/Al/PVC) da 14 compresse da 40 mg

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7-TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Chimico Internazionale Dr. Giuseppe Rende s.r.l.
Via Salaria, 1240
00138 - Roma

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

AIC 040045015 - "40 mg compresse rivestite con film" 14 Compresse

9-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

DETERMINAZIONE AIFA DEL 18.01.2012

10-DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

31/10/2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REVALSAN 80 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan.

Eccipiente: lattosio anidro. Ogni compressa contiene 102,5 mg di lattosio anidro.

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

3-FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse color pesca, di forma rotonda, biconvessa, aventi diametro di 8.7 ± 0.2 mm, incise e con impresso "80" su di un lato e "J" sul lato opposto.

La linea di incisione sulla compressa serve solo per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti adulti quando non possono essere utilizzati ACE inibitori o come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere utilizzati beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2-Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per REVALSAN è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e l'effetto massimo si osserva entro 4 settimane. In alcuni pazienti, in cui non viene raggiunto un adeguato controllo dei valori pressori, il dosaggio può essere aumentato a 160 mg e fino ad un massimo di 320 mg.

REVALSAN può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi. L'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, diminuirà ancor di più la pressione arteriosa in questi pazienti.

Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per REVALSAN 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, suddivisa in due somministrazioni.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Non è tuttavia raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan (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.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

L'uso di REVALSAN è controindicato nei pazienti con insufficienza 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

Ipertensione 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 REVALSAN 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 insufficienza 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 insufficienza epatica

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

Insufficienza cardiaca pediatrica

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

Metodo di somministrazione

REVALSAN può essere assunto indipendentemente dai pasti e deve essere somministrato con acqua.

4.3-Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza 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 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.

Insufficienza 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).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, REVALSAN 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 REVALSAN. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con REVALSAN, ad esempio riducendo la dose di diuretico.

Stenosi dell'arteria renale

Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego di REVALSAN 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 precauzionale della funzione renale.

Trapianto renale

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con REVALSAN 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 (HOMC).

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 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 valsartan. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con valsartan deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza cardiaca

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

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 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 avvertenze posologiche (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad esempio, 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, con insufficienza renale acuta e/o morte del paziente. Poiché il valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di REVALSAN possa essere associato a insufficienza renale.

Popolazione pediatrica

Insufficienza 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 necessario 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.

Insufficienza epatica

Come negli adulti, REVALSAN 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 sull'uso di REVALSAN nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica lieve o moderata è limitata. In questi pazienti la dose non deve superare 80 mg.

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

4.5-Interazioni con altri medicinali e 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 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 da cucina 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 gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/die, e FANS non selettivi.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati insieme 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, non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche aventi rilevanza clinica con valsartan o con alcuno 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 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. 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 valsartan.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con valsartan 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).

Se dovesse verificarsi esposizione a valsartan dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto valsartan devono essere attentamente osservati 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 REVALSAN non è raccomandato e si devono 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 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 $< 1/100$); 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, Iponatremia
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	Edema angioneurotico, 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

Ipertensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici in doppio cieco, randomizzati, condotti su 561 pazienti pediatrici 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 pediatrici 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 pediatrici 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 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, Iponatremia
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	Edema angioneurotico
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

4.9-Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di REVALSAN 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 somministrare rapidamente soluzioni saline.

E' improbabile che valsartan possa essere rimosso mediante emodialisi.

5-PROPRIETA' 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 i recettori AT₂ non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT₁. Valsartan non esplica nessuna 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 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 valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ($P < 0,05$) inferiore nei pazienti 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 ($P < 0,05$).

Ipertensione

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 µg/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.

E' stata ulteriormente studiata 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 µmol/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%). E' risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Insufficienza cardiaca

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/m². La terapia di base comprendeva ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e betabloccanti (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 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 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 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 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 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

Ipertensione

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 mm Hg 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 mm Hg) (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 esentato dall'obbligo di presentare risultati di studi con valsartan nell'insufficienza cardiaca in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica. Per informazioni sull'uso in pediatria vedere il paragrafo 4.2.

5.2-Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni 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.

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 sua 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

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.

Alterata 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 alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica al 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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Alterata funzionalità epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene escreta nella bile, principalmente nella forma imm modificata. Valsartan non va incontro ad alcuna biotrasformazione degna di nota. Nei pazienti con alterata 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 (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.

Insufficienza 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 pediatriche con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico 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 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/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 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: cellulosa microcristallina (E460), crospovidone (E1202), silice tipo dentale, magnesio stearato (E470b), lattosio anidro.

Rivestimento delle compresse: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol, ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

6.2-Incompatibilità

Non pertinente.

6.3-Periodo di validità

3 anni

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente blister (Al/OPA/Al/PVC) da 28 compresse da 80 mg.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7-TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Chimico Internazionale Dr. Giuseppe Rende s.r.l.
Via Salaria, 1240
00138 - Roma

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

AIC 040045027 - "80 mg compresse rivestite con film" 28 compresse

9-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

DETERMINAZIONE AIFA DEL 18.01.2012

10-DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

31/10/2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REVALSAN 160 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan.

Eccipiente: lattosio anidro. Ogni compressa contiene 205,0 mg di lattosio anidro.

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

3-FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa gialla, di forma ovale, biconvessa, con lunghezza di 17.4 ± 0.2 mm e larghezza di 6.9 ± 0.2 mm, incisa e con impresso "160" su di un lato e "J" sul lato opposto.

La linea di incisione sulla compressa serve solo per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti adulti quando non possono essere utilizzati ACE inibitori, o come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere utilizzati beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2-Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per REVALSAN è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e l'effetto massimo si osserva entro 4 settimane. In alcuni pazienti, in cui non viene raggiunto un adeguato controllo dei valori pressori, il dosaggio può essere aumentato a 160 mg e fino ad un massimo di 320 mg.

REVALSAN può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi. L'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, diminuirà ancor di più la pressione arteriosa in questi pazienti.

Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per REVALSAN 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, suddivisa in due somministrazioni.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Non è tuttavia raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan (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.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

L'uso di REVALSAN è controindicato nei pazienti con insufficienza 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

Ipertensione 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 REVALSAN 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 insufficienza 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 insufficienza epatica

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

Insufficienza cardiaca pediatrica

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

Metodo di somministrazione

REVALSAN può essere assunto indipendentemente dai pasti e deve essere somministrato con acqua.

4.3-Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza 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 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.

Insufficienza 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).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, REVALSAN 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 REVALSAN. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con REVALSAN, ad esempio riducendo la dose di diuretico.

Stenosi dell'arteria renale

Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego di REVALSAN 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 d'impiego di REVALSAN in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con REVALSAN 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 (HOMC).

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 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 valsartan. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con valsartan deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza cardiaca

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

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 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 avvertenze posologiche (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad esempio, 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, con insufficienza renale acuta e/o morte. Poiché il valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di REVALSAN possa essere associato a insufficienza renale.

Popolazione pediatrica

Insufficienza 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 necessario 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.

Insufficienza epatica

Come negli adulti, REVALSAN 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 sull'uso di REVALSAN nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica lieve o moderata è limitata. In questi pazienti la dose non deve superare 80 mg.

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

4.5-Interazioni con altri medicinali e 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 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 da cucina 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 gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/die, e FANS non selettivi.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati insieme 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, non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche aventi rilevanza clinica con valsartan o con alcuno 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 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. 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 valsartan.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con valsartan deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. E' 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 paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi esposizione a valsartan dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto valsartan devono essere attentamente osservati 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 REVALSAN non è raccomandato e si devono 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 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 $< 1/100$); 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, Iponatremia
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	Edema angioneurotico, 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 pediatrici 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 pediatrici 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 pediatrici 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 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, Iponatremia
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	Edema angioneurotico
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

4.9-Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di REVALSAN 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 somministrare rapidamente soluzioni saline.

E' improbabile che valsartan possa essere rimosso mediante emodialisi.

5-PROPRIETA' 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 i recettori AT₂ non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT₁. Valsartan non esplica nessuna 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 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 valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ($P < 0,05$) inferiore nei pazienti 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 ($P < 0,05$).

Ipertensione

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 µg/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.

E' stata ulteriormente studiata 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 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati a 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%). E' risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale di confronto tra valsartan e placebo sulla morbilità e mortalità in 5010 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 betabloccanti (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 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 ($p = \text{NS}$) 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 che apparivano 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: -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 ($p = \text{NS}$) 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 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

Ipertensione

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 mm Hg 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 mm Hg) (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 esentato dall'obbligo di presentare risultati di studi con valsartan nell'insufficienza cardiaca in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica. Per informazioni sull'uso in pediatria vedere il paragrafo 4.2.

5.2-Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni 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.

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 sua 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

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 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.

Alterata 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 alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica al 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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Alterata funzionalità 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 alterata 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 (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.

Insufficienza 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 sierico 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 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/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 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: cellulosa microcristallina (E460), crospovidone (E1202), silice tipo dentale, magnesio stearato (E470b), lattosio anidro.

Rivestimento delle compresse: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol, ferro ossido giallo (E172).

6.2-Incompatibilità

Non pertinente.

6.3-Periodo di validità

3 anni

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente blister (Al/OPA/Al/PVC) da 28 compresse da 160 mg.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7-TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Chimico Internazionale Dr. Giuseppe Rende s.r.l.
Via Salaria, 1240
00138 - Roma

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

AIC 040045039 – "160 mg compresse rivestite con film" 28 compresse

9-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

DETERMINAZIONE AIFA DEL 18.01.2012

10-DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

31/10/2012