

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALSARTIR 40 mg compresse rivestite con film  
ALSARTIR 80 mg compresse rivestite con film  
ALSARTIR 160 mg compresse rivestite con film  
ALSARTIR 320 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*ALSARTIR 40 mg compresse rivestite con film*  
Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan  
Eccipiente con effetto noto: 1 compressa contiene 18,87 mg di lattosio monoidrato

*ALSARTIR 80 mg compresse rivestite con film*  
Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan  
Eccipiente con effetto noto: 1 compressa contiene 37,74 mg di lattosio monoidrato

*ALSARTIR 160 mg compresse rivestite con film*  
Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan  
Eccipiente con effetto noto: 1 compressa contiene 75,48 mg di lattosio monoidrato

*ALSARTIR 320 mg compresse rivestite con film*  
Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan  
Eccipiente con effetto noto: 1 compressa contiene 150,96 mg di lattosio monoidrato

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

*ALSARTIR 40 mg compresse rivestite con film*  
Comprese rivestite con film, gialle, biconvesse, rotonde con linea di frattura su entrambi i lati.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

*ALSARTIR 80 mg compresse rivestite con film*  
Comprese rivestite con film, rosa, biconvesse, rotonde con linea di frattura su entrambi i lati.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

*ALSARTIR 160 mg compresse rivestite con film*  
Comprese rivestite con film, gialle, biconvesse, oblunghe, con linea di frattura su entrambi i lati.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

*ALSARTIR 320 mg compresse rivestite con film*  
Comprese rivestite con film, marroni, biconvesse, oblunghe, con linea di frattura su entrambi i lati.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*ALSARTIR 40 mg compresse rivestite con film*

##### Iperensione

Trattamento dell'iperensione nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età.

##### Infarto miocardico recente

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

#### Insufficienza cardiaca

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

#### *ALSARTIR 80 mg compresse rivestite con film*

#### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti e dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età.

#### Infarto miocardico recente

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

#### Insufficienza cardiaca

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

#### *ALSARTIR 160 mg compresse rivestite con film*

#### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti e dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età.

#### Infarto miocardico recente

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

#### Insufficienza cardiaca

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

#### *ALSARTIR 320 mg compresse rivestite con film*

#### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti e dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età.

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

### Posologia

#### *ALSARTIR 40 mg compresse rivestite con film*

#### Infarto miocardico recente

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

La dose massima da raggiungere è 160 mg due volte al giorno. In generale si raccomanda che i pazienti raggiungano una dose di 80 mg due volte al giorno entro 2 settimane dall'inizio della terapia e che la dose massima, 160 mg due volte al giorno, sia raggiunta entro 3 mesi, a seconda della tollerabilità del paziente.

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica o disfunzione renale si deve considerare una riduzione del dosaggio.

Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto del miocardio, quali trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Non si raccomanda il trattamento concomitante con ACE inibitori (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione di pazienti con post-infarto del miocardio deve sempre includere un accertamento della funzionalità renale.

#### Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per valsartan 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 dosi separate.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la tripla combinazione di un ACE inibitore, valsartan e un betabloccante o un diuretico risparmiatore di potassio non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale.

### *ALSARTIR 80 mg compresse rivestite con film*

#### Ipertensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per valsartan è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto antipertensivo si presenta sostanzialmente entro 2 settimane e l'effetto massimo si raggiunge entro 4 settimane. In alcuni pazienti la cui pressione arteriosa non riesce ad essere adeguatamente controllata, il dosaggio può essere aumentato a 160 mg e fino ad un massimo di 320 mg.

Valsartan può anche essere somministrato in associazione con altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, diminuirà ancor di più la pressione arteriosa in questi pazienti.

#### Infarto miocardico recente

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

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

Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto del miocardio, quali trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Non si raccomanda il trattamento concomitante con ACE inibitori (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione di pazienti post-infarto del miocardio deve sempre includere un accertamento della funzionalità renale.

#### Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per valsartan 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 dosi separate.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la tripla combinazione di un ACE inibitore, valsartan e un betabloccante o un diuretico risparmiatore di potassio non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale.

### *ALSARTIR 160 mg compresse rivestite con film*

#### Ipertensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per valsartan è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto antipertensivo si presenta sostanzialmente entro 2 settimane e l'effetto massimo si raggiunge entro 4 settimane. In alcuni

pazienti, la cui pressione arteriosa non riesce ad essere adeguatamente controllata, il dosaggio può essere aumentato a 160 mg e fino ad un massimo di 320 mg.

Valsartan può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, diminuirà ancor di più la pressione arteriosa in questi pazienti.

#### Infarto miocardico recente

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

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

Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto del miocardio, quali trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Non si raccomanda il trattamento concomitante con ACE inibitori (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione di pazienti post-infarto del miocardio deve sempre includere un accertamento della funzionalità renale.

#### Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per valsartan 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 dosi separate.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la tripla combinazione di un ACE inibitore, valsartan e un betabloccante o un diuretico risparmiatore di potassio non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale.

### *ALSARTIR 320 mg compresse rivestite con film*

#### Ipertensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per valsartan è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto antipertensivo si presenta sostanzialmente entro 2 settimane e l'effetto massimo si raggiunge entro 4 settimane. In alcuni pazienti, la cui pressione arteriosa non riesce ad essere adeguatamente controllata, il dosaggio può essere aumentato a 160 mg e fino ad un massimo di 320 mg.

Valsartan può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, diminuirà ancor di più la pressione arteriosa in questi pazienti.

#### Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

##### Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

##### Compromissione renale

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

##### Compromissione epatica

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

##### Popolazione pediatrica

##### Ipertensione pediatrica

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

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg una volta al giorno per quelli che pesano 35 kg o più. La dose deve essere aggiustata in base alla risposta della pressione arteriosa. Fare riferimento alla tabella sottostante per le dosi massime studiate durante la sperimentazione clinica. Dosi superiori a quelle elencate non sono state studiate e non sono pertanto raccomandate.

Peso	Massima dose studiata negli studi clinici
≥ 18 kg a <35 kg	80 mg
≥ 35 kg a <80 kg	160 mg
≥ 80 kg a <160 kg	320 mg

### Bambini con un'età inferiore a 6 anni

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

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

L'utilizzo in pazienti pediatrici con una clearance della creatinina <30 ml/min e in pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stata studiata, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina >30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Come negli adulti, valsartan è controindicato in pazienti pediatrici affetti da grave compromissione epatica, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Vi è una limitata esperienza clinica con valsartan in pazienti pediatrici affetti da lieve o moderata compromissione epatica. La dose di valsartan non deve superare 80 mg in questi pazienti.

### Insufficienza cardiaca pediatrica e infarto miocardico recente

Valsartan non è raccomandato per il trattamento di insufficienza cardiaca o infarto miocardico recente in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati di sicurezza ed efficacia.

### Modo di somministrazione

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

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di ALSARTIR con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Iperpotassiemia

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

### Compromissione della funzionalità renale

Non esiste attualmente alcuna esperienza sulla sicurezza d'uso in pazienti con una clearance della creatinina <10 ml/min e pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti adulti con clearance della creatinina > 10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Compromissione epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, valsartan deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Pazienti sodio e/o volume depleti

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

#### Stenosi dell'arteria renale

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

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

#### Trapianto renale

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

#### Iperaldosteronismo primario

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

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

#### Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIAs) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con AIIAs.

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

#### Anamnesi di angioedema

In pazienti in trattamento con valsartan è stato riportato angioedema, gonfiore della laringe e della glottide, che provoca ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, labbra, faringe e/o lingua, alcuni di questi pazienti hanno avuto una precedente esperienza di angioedema con altri medicinali incluso gli ACE-inibitori. Il trattamento con valsartan deve essere immediatamente interrotto in pazienti che sviluppino angioedema e valsartan non deve essere ri-somministrato.

#### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

#### Eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale (vedere paragrafo 6.1).

*Solo per ALSARTIR 40 mg/80 mg/160 mg compresse rivestite con film*

#### Infarto miocardico recente

La somministrazione combinata di captopril e valsartan non ha evidenziato alcun beneficio clinico addizionale, ha invece aumentato il rischio di effetti indesiderati in confronto al trattamento con le rispettive

terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). L'associazione di valsartan con un ACE inibitore non è pertanto raccomandata.

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

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

#### Insufficienza cardiaca

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando ALSARTIR viene assunto in associazione con un ACE-inibitore. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la tripla associazione di un ACE inibitore, un betabloccante e ALSARTIR non ha dimostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Questa associazione sembra aumentare il rischio di eventi avversi e non è pertanto raccomandata. Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e valsartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione del sangue.

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

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

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

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

*Solo per ALSARTIR 320 mg compresse rivestite con film*

#### Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina

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 a oliguria e/o progressiva azotemia e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o decesso. Poiché valsartan è un antagonista dell'angiotensina II non può essere escluso che l'uso di valsartan possa essere associato a compromissione renale.

*Per ALSARTIR 40 mg/80 mg/160mg/320 mg compresse rivestite con film*

#### Popolazione pediatrica

##### Compromissione della funzione renale

Non è stato studiato l'uso in pazienti pediatrici con una clearance della creatinina <30 ml/min e in pazienti pediatrici sottoposti a dialisi, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con valsartan. Ciò vale in particolare quando il valsartan è somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

##### Compromissione della funzionalità epatica

Come negli adulti, valsartan è controindicato in pazienti pediatrici affetti da grave compromissione epatica, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Vi è una limitata esperienza clinica con

valsartan in pazienti pediatriche affetti da lieve o moderata compromissione epatica. La dose di valsartan non deve superare 80 mg in questi pazienti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

##### 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. Qualora tale combinazione risultasse necessaria, si raccomanda di monitorare attentamente i livelli sierici di litio.

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

Qualora fosse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli plasmatici di 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 contemporaneamente 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. Perciò si raccomanda all'inizio del trattamento il controllo della funzionalità renale, nonché dell'adeguata idratazione del paziente.

###### *Trasportatori*

Dati in vitro indicano che il valsartan è un substrato dei trasportatori di captazione epatici OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. La somministrazione contemporanea degli inibitori dei trasportatori di captazione (ad es. rifampicina, ciclosporina) o dei trasportatori di efflusso può aumentare l'esposizione sistemica al valsartan. Si deve prestare particolare attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi farmaci.

###### *Altri*

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

###### *Popolazione pediatrica*

Nell'ipertensione dei bambini e degli adolescenti, nei quali sono comuni le alterazioni renali, si raccomanda cautela con l'uso contemporaneo di valsartan e altri farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone, che possono aumentare i livelli sierici di potassio. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza



L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRAs) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIIRAs 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 circa il rischio dell'utilizzo di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA), possono esistere rischi simili per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con valsartan. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad AIIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (riduzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

Il valsartan non ha avuto effetti negativi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine a dosi orali fino a 200 mg/kg/die. Questa dose è 6 volte superiore alla dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m<sup>2</sup> (i calcoli si riferiscono ad un paziente di 60 kg che assume una dose orale di 320 mg/die).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare l'insorgenza occasionale di capogiri o di stanchezza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era comparabile a quella riscontrata con il placebo ed è consistente con la farmacologia di valsartan. L'incidenza delle reazioni avverse non sembra essere 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  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Riduzione dell'emoglobina, riduzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Ipersensibilità inclusa malattia da siero

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Aumento del potassio sierico, iponatriemia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Vertigini	
<b>Patologie vascolari</b>		Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale	
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento dei valori della funzionalità epatica compreso l'aumento della bilirubina sierica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Angioedema, dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>		Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Compromissione e insufficienza renale, aumento della creatinina sierica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Affaticamento	

### Popolazione pediatrica

#### Iperensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi randomizzati, in doppio cieco in 561 pazienti in età pediatrica di età compresa tra 6 e 18 anni. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come dolori addominali, nausea, vomito) e vertigini, non sono state identificate rilevanti differenze in termini di tipologia, frequenza e gravità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza per i pazienti pediatrici dai 6 ai 18 anni e per i pazienti adulti precedentemente riportate.

Valutazioni neurocognitive e di sviluppo di pazienti pediatrici dai 6 ai 16 anni non hanno rivelato un impatto avverso clinicamente rilevante dopo il trattamento con valsartan per un massimo di un anno.

In uno studio randomizzato in doppio cieco in 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, che è stato seguito da una proroga di un anno in aperto, sono stati osservati due morti e casi isolati di marcato innalzamento delle transaminasi epatiche.

Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva comorbidità significative. Non è stata stabilita una relazione causale con valsartan. In un secondo studio in cui 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni sono stati randomizzati, non si sono verificati né significativi aumenti delle transaminasi epatiche né decesso con il trattamento con valsartan.

L'iperpotassiemia è stata osservata più frequentemente nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 18 anni con malattia renale cronica basilare.

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati nei pazienti adulti post-infarto del miocardio 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 (studi effettuati solo su pazienti adulti)**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità inclusa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Iperpotassiemia	Aumento del potassio sierico, iponatriemia
<b>Patologie del sistema</b>	Capogiri, capogiri	Sincope, mal di testa	

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
nervoso	posturali		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca	
Patologie vascolari	Ipotensione, ipotensione ortostatica		Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse	
Patologie gastrointestinali		Nausea, diarrea	
Patologie epatobiliari			Aumento dei valori di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Angioedema	Dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia
Patologie renali e urinarie	Compromissione e insufficienza renale	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica	Aumento dell'azoto ureico nel sangue
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento	

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

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

##### Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, la stabilizzazione delle condizioni circolatorie è di primaria importanza.

In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e si deve correggere il volume del sangue.

È improbabile che valsartan possa essere rimosso mediante emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Valsartan non inibisce l'ACE, noto anche come kininasi II, che converte l'Ang I in Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina

o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati a tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ( $P < 0,05$ ) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con anamnesi 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 ( $P < 0,05$ ).

#### **ALSARTIR 40 mg compresse rivestite con film**

##### Infarto miocardico recente

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

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

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

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

##### Insufficienza cardiaca

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

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

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore ( $n = 366$ ) i benefici relativi alla morbilità sono stati superiori in pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore. In tale sottogruppo la mortalità dovuta a tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: -6%

a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) ed il rischio composito mortalità e morbilità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

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

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno 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.

### **ALSARTIR 80 mg/160 mg compresse rivestite con film**

#### Iperensione

La somministrazione di ALSARTIR a pazienti affetti da ipertensione 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 della pressione sanguigna 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 gli effetti massimali vengono generalmente ottenuti entro 4 settimane e vengono mantenuti 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, il valsartan ha mostrato 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 ridotta (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 sanguigna in entrambi i gruppi.

Lo studio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) ha ulteriormente esaminato 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%). È risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

#### Infarto miocardico recente

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

Il valsartan è risultato efficace quanto il captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause dopo infarto miocardico. La mortalità per tutte le cause è stata simile nei gruppi trattati con valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). L'associazione di valsartan con captopril non ha aggiunto ulteriori benefici al captopril somministrato da solo.

Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril nella mortalità per tutte le cause in base a età, genere, etnia, terapie o patologia di base. Il valsartan è risultato anche efficace nel prolungare il tempo di

insorgenza e nel ridurre la mortalità cardiovascolare, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, la recidiva di infarto miocardico, l'arresto cardiaco rianimato e l'ictus non fatale (endpoint secondario composito).

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

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

### Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale di confronto tra valsartan e placebo sulla morbilità e mortalità in 5.010 pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II (62%), III (36%) e IV (2%), trattati con le terapie usuali e con LVEF < 40% e diametro diastolico interno del ventricolo sinistro (LVIDD) > 2,9 cm/m<sup>2</sup>. La terapia di base comprendeva ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up è stata di 2 anni circa. La dose media giornaliera di ALSARTIR nel Val-HeFT è stata di 254 mg. Lo studio aveva 2 endpoint primari: mortalità (tempo al decesso) per tutte le cause e mortalità e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come decesso, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o somministrazione intravenosa di medicinali inotropi o vasodilatatori per 4 ore o più, senza ospedalizzazione. La mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi valsartan (19,7%) e placebo (19,4%). Il beneficio primario è stato una riduzione di rischio del 27,5% (95% CI: 17% a 37%) per il tempo necessario per la prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% contro 18,5%). Risultati apparentemente a favore del placebo (endpoint composito mortalità e morbilità pari al 21,9% nel gruppo placebo contro il 25,4% del gruppo valsartan) sono stati osservati nei pazienti trattati con la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan.

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore (n=366) i benefici relativi alla morbilità sono stati i più grandi. 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.

### *ALSARTIR 320 mg compresse rivestite con film*

#### Iperensione

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione 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 aiutato 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 (creatinemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita (p<0,001) del 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: 40,4 a 19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante diminuzioni simili della pressione arteriosa in entrambi i gruppi.

Lo studio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) ha studiato ulteriormente l'efficacia di [valsartan](#) nel ridurre l'escrezione urinaria di albumina (UAE in 391) pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min: 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 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%). È risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

**ALSARTIR 40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg** compresse rivestite con film

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA Nephron-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### Popolazione pediatrica

#### Iperensione

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

#### Esperienza clinica in bambini dai 6 anni di età

In uno studio clinico su 261 pazienti ipertesi pediatrici dai 6 ai 16 anni di età, i pazienti con peso corporeo <35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg di valsartan compresse al giorno (bassa, media e alta dose), e i pazienti con peso corporeo ≥ 35 kg hanno ricevuto 20, 80 e 160 mg di valsartan compresse al giorno (bassa, media e alta dose). Al termine di 2 settimane, valsartan riduce la pressione sia sistolica e diastolica in modo dose-dipendente. Nel complesso, i tre livelli di dose di valsartan (bassa, media e alta) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica rispettivamente di 8, 10, 12 mm Hg dalla linea di base. I pazienti sono stati ri-randomizzati e hanno continuato a ricevere la stessa dose di valsartan o sono passati a placebo. Nei pazienti che hanno continuato a ricevere le dosi medie e alte di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era -4 e -7 mmHg più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. In pazienti che assumono la dose bassa di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle è stata

simile a quella dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nel complesso, l'effetto antipertensivo dose-dipendente del valsartan è stato coerente in tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico su 300 pazienti ipertesi pediatrici dai 6 ai 18 anni di età, i pazienti idonei sono stati randomizzati a ricevere compresse di valsartan o di enalapril per 12 settimane. I bambini di peso compreso tra  $\geq 18$  kg e  $<35$  kg hanno ricevuto 80 mg di valsartan o 10 mg di enalapril; quelli con peso tra  $\geq 35$  kg e  $<80$  kg hanno ricevuto 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril, quelli con peso  $\geq 80$  kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o 40 mg di enalapril. Le riduzioni della pressione sistolica erano paragonabili nei pazienti trattati con valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (non-inferiority p-value  $<0,0001$ ). Sono stati osservati risultati costanti per la pressione diastolica con riduzione di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg con valsartan ed enalapril, rispettivamente.

#### Esperienza clinica in bambini con meno di 6 anni di età

Sono stati condotti due studi clinici in pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni con 90 e 75 pazienti, rispettivamente. Non sono stati arruolati bambini di età inferiore a 1 anno in questi studi. Nel primo studio, l'efficacia di valsartan è stato confermato, rispetto al placebo, ma non poteva essere dimostrata una dose-risposta. Nel secondo studio, dosi più elevate di valsartan sono state associate ad una maggiore riduzione della pressione, ma il trend dose-risposta non ha raggiunto la significatività statistica e la differenza di trattamento rispetto al placebo non è stata significativa. A causa di queste incongruenze, valsartan non è raccomandato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.8). L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare i risultati degli studi con valsartan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nello scompenso cardiaco e insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico recente. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore con le compresse e dopo 1-2 ore con formulazioni in soluzione. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23% e del 39% rispettivamente con le compresse e con la 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.

**ALSARTIR 40 mg/80 mg/160 mg compresse rivestite con film**

### 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.



ALSARTIR 40 mg/80 mg/160 mg/320 mg compresse rivestite con film

### Popolazioni speciali

#### 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.

#### Compromissione della funzionalità renale

Come previsto per un composto in 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 compromissione renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Attualmente 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.

#### Compromissione della 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 funzionalità epatica compromessa 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. ALSARTIR non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio su 26 pazienti pediatrici ipertesi (età compresa tra 1 e 16 anni) trattati con una singola dose di valsartan sospensione (media: da 0,9 a 2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan era comparabile in tutta la fascia di età da 1 a 16 anni e simile a quella degli adulti che ricevono la stessa formulazione.

#### Compromissione della funzionalità renale

Non è stato studiato l'uso in pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e in pazienti pediatrici sottoposti a dialisi, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. Devono essere attentamente monitorati la funzionalità renale e il potassio sierico (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<sup>2</sup> (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, 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<sup>2</sup> (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

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

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali 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

In seguito alla somministrazione giornaliera orale a ratti neonati/giovani (dal 7 al 70mo giorno dopo la nascita) con valsartan a dosi fino a 1 mg/kg/die (circa il 10-35% della dose massima raccomandata nei bambini pari a 4 mg/kg/giorno in base all'esposizione sistemica) si sono manifestati persistenti danni irreversibili ai reni. Questi effetti rappresentano un atteso effetto farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II di tipo 1; tali effetti sono stati osservati quando i ratti vengono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide ad una gestazione di 36 settimane negli esseri umani, nei quali può talvolta estendersi fino a 44 settimane dal concepimento. I ratti nello studio sono stati trattati con valsartan fino al giorno 70, e non possono essere esclusi effetti sulla maturazione renale (4-6 settimane dopo la nascita). La maturazione funzionale renale è un processo che si conclude entro il primo anno di vita negli esseri umani. Di conseguenza, una rilevanza clinica nei bambini <1 anno di età non può essere esclusa, mentre i dati preclinici non indicano un problema di sicurezza per i bambini di età superiore ad 1 anno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa in polvere  
Ipromellosa  
Croscarmellosa sodica  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa  
Macrogol 8000  
Titanio diossido (E 171)  
Talco

*ALSARTIR 40 mg/160 mg compresse rivestite con film*  
Ferro ossido giallo (E 172)

*ALSARTIR 80 mg compresse rivestite con film*  
Ferro ossido rosso (E 172)

*ALSARTIR 320 mg compresse rivestite con film*  
Ferro ossido giallo (E 172)  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Ferro ossido nero (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

40 mg: 5 anni  
80 mg: 5 anni  
160 mg: 4 anni  
320 mg: 4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare temperatura superiore ai 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio PVC/PVDC

*ALSARTIR 40 mg compresse rivestite con film*  
Confezioni da 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90 e 98 compresse rivestite con film

**ALSARTIR 80 mg compresse rivestite con film**

Confezioni da 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film

**ALSARTIR 160 mg compresse rivestite con film**

Confezioni da 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film

**ALSARTIR 320 mg compresse rivestite con film**

Confezioni da 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 e 100 compresse rivestite con film

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 041129014 - "40 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129026 - "40 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129038 - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129040 - "40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129053 - "40 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129065 - "40 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129077 - "40 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129089 - "40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129091 - "80 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129103 - "80 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129115 - "80 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129127 - "80 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129139 - "80 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129141 - "80 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129154 - "80 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129166 - "80 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129178 - "80 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129180 - "160 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129192 - "160 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129204 - "160 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129216 - "160 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129228 - "160 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129230 - "160 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129242 - "160 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129255 - "160 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129267 - "160 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129279 - "320 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129281 - "320 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129293 - "320 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129305 - "320 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129317 - "320 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129329 - "320 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129331 - "320 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041129343 - "320 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC-AL

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

29 Marzo 2012 / 22 Dicembre 2014

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

Agenzia Italiana del Farmaco