

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Dr. Reddy's 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 40 mg di valsartan. Contiene inoltre 14,25 mg di lattosio monoidrato

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, ovale di colore giallo, con impressa una 'V' da un lato e '4' e '0' ai lati della linea di frattura, dall'altro.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica nei pazienti adulti che non possono assumere inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) o in aggiunta agli inibitori ACE nei pazienti che non possono assumere betabloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Insufficienza cardiaca

La dose iniziale raccomandata di Valsartan Dr. Reddy's è di 40 mg due volte al giorno. L'aumento del dosaggio a 80 e 160 mg due volte al giorno deve essere effettuato ad intervalli di almeno due settimane fino al raggiungimento della dose massima, a seconda della tollerabilità del paziente. Si raccomanda di valutare se ridurre il dosaggio di diuretici concomitanti. Nelle sperimentazioni cliniche la dose massima giornaliera era di 320 mg in dosi divise.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza con altri farmaci per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la triplice combinazione di un inibitore ACE, un beta-bloccante e il valsartan non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Valsartan Dr. Reddy's è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei soggetti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata senza colestasi, la dose di valsartan non dovrebbe superare 80 mg.

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

Bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini che pesano meno di 35 kg e di 80 mg una volta al giorno per i bambini di oltre 35 kg di peso. La dose deve essere aggiustata a seconda della risposta in termini di pressione sanguigna. Per le dosi massime studiate nelle sperimentazioni cliniche, si prega di consultare la seguente tabella.

Dosaggi più elevati di quelli riportati non sono stati studiati e pertanto non sono raccomandati.

Peso	Dose massima studiata nelle sperimentazioni cliniche
≥ 18 kg < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg ≤ 160 kg	320 mg

Bambini al di sotto dei 6 anni di età

I dati disponibili sono illustrati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di Valsartan Dr. Reddy's nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni non è stata confermata.

Utilizzo nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni con insufficienza renale

Poiché l'utilizzo del farmaco nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stato studiato, il valsartan non è raccomandato in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzione renale ed il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Come negli adulti, Valsartan Dr. Reddy's è controindicato nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei soggetti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

L'esperienza clinica con Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata è limitata e pertanto in questi pazienti, la dose di valsartan non deve eccedere 80 mg.

Insufficienza cardiaca e recente infarto miocardico nei bambini

Valsartan Dr. Reddy's non è raccomandato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca o dell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni, in quanto i disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia non sono sufficienti.

Modalità di somministrazione

Valsartan Dr. Reddy's deve essere assunto con acqua e indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave insufficienza epatica, 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

Ipercalemia

L'assunzione concomitante con integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc) non è raccomandata. I livelli di potassio devono essere eventualmente monitorati.

Pazienti con deplezione di sodio e/o del volume

Nei soggetti con grave deplezione di sodio e/o deplezione del volume, come i pazienti che assumono elevati dosaggi di diuretici, può insorgere, in rari casi, ipotensione sintomatica dopo l'assunzione di Valsartan Dr. Reddy's. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere trattata prima di somministrare Valsartan Dr. Reddy's, per esempio riducendo il dosaggio dei diuretici.

Stenosi dell'arteria renale

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi in monorene, la sicurezza di Valsartan Dr. Reddy's non è stata confermata.

La somministrazione a breve termine di Valsartan Dr. Reddy's a dodici pazienti con ipertensione renovascolare secondaria a stenosi unilaterale dell'arteria renale non ha comportato significativi cambiamenti in termini di emodinamica renale, creatinina sierica o azoto ureico ematico. Tuttavia, altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina possono determinare un incremento dell'urea ematica e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi renale unilaterale; pertanto, si raccomanda di monitorare la funzione renale nei soggetti che assumono valsartan.

Trapianto del rene

Allo stato attuale, non vi sono esperienze sulla sicurezza di Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti che hanno subito di recente un trapianto del rene.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo non devono assumere Valsartan Dr. Reddy's dal momento che il loro sistema renina-angiotensina non è attivo.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con tutti gli altri vasodilatatori, occorre usare una speciale cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione della funzione renale

Allo stato attuale non vi sono dati sulla sicurezza del farmaco nei pazienti con una clearance della creatinina <10 ml/min e nei pazienti dializzati, quindi il valsartan deve essere somministrato con cautela in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con una clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi, Valsartan Dr. Reddy's deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Gravidanza

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non devono essere assunti in gravidanza. Le pazienti che pianificano una gravidanza, a meno che la terapia a base di farmaci AIIRA non sia considerata essenziale, dovrebbero passare ad altri farmaci anti-ipertensivi che abbiano un profilo di sicurezza confermato per l'utilizzo in gravidanza. Se viene accertato uno stato di gravidanza, i farmaci AIIRA devono essere immediatamente sospesi ed, eventualmente, sostituiti con terapie alternative (vedere paragrafi 4.3 and 4.6).

Recente infarto del miocardio

La combinazione di captopril e valsartan non è stata associata ad alcun beneficio clinico addizionale, mentre il rischio di eventi avversi è aumentato rispetto all'assunzione dei farmaci in monoterapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Pertanto, la combinazione di valsartan ed inibitori ACE non è raccomandata.

La somministrazione del farmaco nei pazienti che hanno recentemente subito un infarto miocardico deve essere effettuata con cautela. La valutazione dei pazienti che hanno subito un infarto miocardico dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio spesso determina un abbassamento della pressione, ma di norma non è necessario sospendere la terapia in ragione dell'ipotensione sintomatica, sempre che si seguano le istruzioni in materia di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la triplice combinazione di un inibitore ACE, un beta-bloccante e Valsartan Dr. Reddy's non è stata associata ad alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Al contrario, sembrerebbe che tale combinazione aumenti il rischio di eventi avversi e pertanto non è raccomandata.

La somministrazione del farmaco nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca deve essere effettuata con cautela. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca spesso determina un abbassamento della pressione, ma di norma non è necessario sospendere la terapia in

ragione dell'ipotensione sintomatica, sempre che si seguano le istruzioni in materia di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti la cui funzione renale potrebbe dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave), la terapia a base di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata associata a oliguria e/o azotemia progressiva e, in rari casi, ad insufficienza renale acuta e/o morte. Dal momento che il valsartan è un antagonista dell'angiotensina II, non si può escludere che l'assunzione di Valsartan Dr. Reddy's sia associata a compromissione della funzione renale.

Popolazione pediatrica

Compromissione della funzione renale

La somministrazione nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stata studiata, pertanto il valsartan non è raccomandato in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzione renale ed il potassio sierico devono essere attentamente monitorati durante la terapia di valsartan, soprattutto in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che potrebbero compromettere la funzione renale.

Compromissione della funzione epatica

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

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Assunzione concomitante non raccomandata

Litio

Sono stati riportati casi di aumento, reversibile, delle concentrazioni sieriche di litio ed anche casi di tossicità durante l'assunzione concomitante di inibitori ACE. Viste le scarse esperienze con l'utilizzo concomitante di valsartan e litio, questa combinazione non è raccomandata. Ove l'assunzione di tale combinazione fosse strettamente necessaria, si raccomanda di monitorare attentamente i livelli sierici di litio.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che potrebbero aumentare le concentrazioni di potassio.

Nel caso in cui un prodotto medicinale che alteri i livelli di potassio sierico debba essere necessariamente somministrato in combinazione con il valsartan, si consiglia di monitorare i livelli plasmatici di potassio.

Cautela necessaria in caso di assunzione concomitante

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), inclusi inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/giorno e FANS non selettivi.

L'assunzione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può determinare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo. Inoltre, l'assunzione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può incrementare il rischio di peggioramento della funzione renale e determinare un aumento del potassio sierico. Pertanto, si raccomanda di controllare la funzione renale all'inizio della terapia e verificare che il paziente sia adeguatamente idratato.

Altre interazioni

Negli studi condotti per valutare l'interazione di valsartan con altri farmaci, non sono emerse interazioni clinicamente significative tra il valsartan e le seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti ipertesi, in cui le anomalie renali sono comuni, si raccomanda di usare cautela in caso di assunzione concomitante di valsartan ed altre sostanze che inibiscono il sistema renina- angiotensina- aldosterone e che potrebbero determinare un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. La funzione renale ed il potassio sierico devono essere regolarmente monitorati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'assunzione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandata nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'assunzione degli AIIRA è controindicata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le prove epidemiologiche relative al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli inibitori ACE durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; tuttavia, non si può escludere un aumento del rischio, seppur modesto. Benché non vi siano dati epidemiologici controllati in merito ai rischi associati agli AIIRA, questa classe di farmaci può comportare rischi di questo tipo. Le pazienti che pianificano una gravidanza, a meno che la terapia a base di farmaci AIIRA non sia considerata essenziale, dovrebbero passare ad altri farmaci anti-ipertensivi che abbiano un profilo di sicurezza confermato per l'utilizzo in gravidanza. Se viene accertato uno stato di gravidanza, i farmaci AIIRA devono essere immediatamente sospesi ed, eventualmente, sostituiti con terapie alternative.

E' noto che l'esposizione agli AIIRA durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza induce fetotossicità umana (diminuzione della funzione renale, oligoidramnio, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, ipercalcemia); vedere anche il paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza".

In caso di esposizione agli AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda di effettuare un'ecografia della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto dei farmaci AIIRA devono essere tenuti sotto osservazione per escludere ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Dal momento che non vi sono informazioni disponibili in merito all'assunzione di valsartan durante l'allattamento, Valsartan Dr. Reddy's non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a farmaci alternativi il cui profilo di sicurezza sia confermato per l'utilizzo durante l'allattamento soprattutto di neonati o prematuri.

Fertilità

Non è stato riscontrato alcun effetto avverso sulla capacità riproduttiva dei ratti (maschi e femmine) con dosi orali fino a 200 mg/kg/giorno. Tale dose è sei volte superiore a quella massima

raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli si basano su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg di peso).

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

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, è bene tenere presente che il farmaco può occasionalmente provocare capogiri e astenia.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito degli studi clinici controllati condotti nei pazienti ipertesi, l'incidenza complessiva di reazioni avverse è risultata simile al placebo ed in linea con la farmacologia del valsartan. L'incidenza di reazioni avverse non è risultata essere correlata alla dose o alla durata del trattamento, né tantomeno associata al sesso, all'età o all'etnia.

Di seguito si elencano, suddivise per apparato, le reazioni avverse riportate nell'ambito degli studi clinici, dell'esperienza post-commercializzazione e dalle analisi di laboratorio.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza (le più frequenti sono indicate per prime), sulla base della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), inclusi casi isolati. All'interno di ogni fascia di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile calcolare la frequenza di tutte le reazioni avverse riportate nell'ambito dell'esperienza post-commercializzazione e delle analisi di laboratorio, e pertanto tali frequenze sono indicate come "Non nota".

•Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota	Calo dei livelli di emoglobina e dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia
----------	--

Disturbi del sistema immunitario

Non nota	Ipersensibilità, inclusa la malattia da siero
----------	---

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota	Aumento del potassio sierico
----------	------------------------------

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 Aumento dei valori della funzione epatica, incluso l'aumento della bilirubina sierica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota Angioedema, rash, prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota Mialgia

Patologie renali e urinarie

Non nota Insufficienza e disfunzione renale, aumento della creatinina sierica

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune Affaticamento

Popolazione pediatrica

Iperensione

L'effetto anti-ipertensivo del valsartan è stato valutato nell'ambito di due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, condotti su 561 pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni. Escludendo casi isolati di disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, non sono state riscontrate differenze di rilievo in termini di tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza dei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni ed il profilo precedentemente riportato per i pazienti adulti.

La valutazione neurocognitiva e diagnostica dei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e 16 anni non ha rivelato alcun impatto avverso clinicamente rilevante a seguito della terapia a base di valsartan assunta per un massimo di un anno.

Nell'ambito di uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, seguito da un'estensione open-label della durata di un anno, si sono riportati due

decessi e episodi isolati di aumento significativo della transaminasi epatica. Tali episodi si sono verificati in una popolazione caratterizzata da significative morbidità concomitanti. Non è stata stabilita una relazione causale con il valsartan. In un secondo studio, in cui sono stati randomizzati 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, non si sono verificati casi di aumento significativo della transaminasi epatica né di morte in concomitanza con la terapia a base di valsartan.

L'ipercalemia è stata osservata più frequentemente nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni con nefropatia cronica.

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati condotti nei pazienti con precedente infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca varia rispetto al profilo di sicurezza complessivo riscontrato nei pazienti ipertesi. Questo potrebbe essere legato alla malattia di base dei pazienti. Le reazioni avverse che si sono verificate nei pazienti con precedente infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca sono le seguenti:

• **Precedente infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca**

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota

Trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota

Ipersensibilità inclusa malattia del siero

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune

Ipercalemia

Non nota

Aumento del potassio sierico

Patologie del sistema nervoso

Comune

Vertigini, vertigini posizionali

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 Aumento dei valori relativi alla funzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune Angioedema

Non nota Rash, prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota Mialgia

Patologie renali e urinarie

Comune Insufficienza e disfunzione renale

Non comune Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica

Non nota Aumento dell'azoto ureico ematico

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune Astenia, affaticamento

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di Valsartan Dr. Reddy's può determinare una significativa ipotensione che a sua volta può generare 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 fondamentale importanza.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere collocato in posizione supina e poi sottoposto a correzione del volume ematico.

Il valsartan è difficilmente eliminabile con l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è un antagonista specifico, potente e selettivo, attivo per via orale, del recettore dell'angiotensina II (Ang II). Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, da cui dipendono le attività note dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II conseguente al blocco del recettore AT₁ indotto dal valsartan può stimolare il recettore AT₂ non bloccato, il che sembra controbilanciare l'effetto del recettore AT₁. Valsartan non mostra un'attività parzialmente agonista a livello del recettore AT₁ e la sua affinità per il recettore AT₁ è molto più elevata (circa 20.000 volte) della sua affinità per il recettore AT₂. Valsartan non sembra legarsi né bloccare altri recettori ormonali o canali ionici importanti ai fini dell'equilibrio cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (detto anche chininasi II) che converte Ang I in Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non vi sono effetti sull'ACE, né tantomeno alcun potenziamento della bradichinina o della sostanza P, gli antagonisti dell'angiotensina II sono raramente associati alla comparsa di tosse. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche in cui il valsartan è stato confrontato con un inibitore dell'ACE, l'incidenza di tosse secca era significativamente inferiore ($P < 0,05$) nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un inibitore dell'ACE (2,6 % rispetto al 7,9 % rispettivamente). In una sperimentazione clinica condotta tra pazienti con un'anamnesi di tosse secca durante la terapia a base di inibitori dell'ACE, il 19,5 % dei soggetti dello studio che hanno assunto valsartan ed il 19,0 % di quelli che hanno assunto un diuretico tiazidico hanno manifestato tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un inibitore dell'ACE ($P < 0,05$).

Recente infarto miocardico

La sperimentazione "VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial" (VALIANT) consisteva in uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco condotto in 14.703 pazienti con infarto miocardico acuto e segni, sintomi o prove radiologiche di insufficienza cardiaca congestizia e/o disfunzione sistolica ventricolare (sulla base di una frazione di eiezione $\leq 40\%$ secondo la ventricolografia a radionuclidi o $\leq 35\%$ secondo l'ecocardiografia o l'angiografia ventricolare con mezzo di contrasto). I pazienti sono stati randomizzati dopo un periodo compreso tra 12 ore e 10 giorni dalla comparsa dei sintomi di infarto miocardico, al valsartan, al captopril o alla combinazione di entrambi. La durata media della terapia è stata di due anni. L'endpoint primario era la mortalità per tutte le cause.

Valsartan si è dimostrato efficace quanto il captopril in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause in seguito a infarto miocardico. La percentuale di mortalità per tutte le cause è risultata simile nel gruppo del valsartan (19,9 %), del captopril (19,5 %) e del valsartan+captopril (19,3 %). La combinazione di valsartan e captopril non ha aggiunto ulteriori benefici rispetto al captopril in monoterapia. Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril in termini di mortalità per tutte le cause sulla base dell'età, del sesso, della razza, delle terapie basali o della malattia di base. Inoltre, il valsartan si è dimostrato efficace anche nel prolungamento del tempo alla morte per cause cardiovascolari e nella riduzione della stessa, nel ricovero per insufficienza cardiaca, nell'infarto miocardico ricorrente, nell'arresto cardiaco seguito da rianimazione e nell'ictus non fatale (endpoint composito secondario).

Il profilo di sicurezza del valsartan è rimasto costante nel decorso clinico dei pazienti trattati dopo un infarto miocardico. Per quanto concerne la funzione renale, si è osservato il 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. L'1,1% dei pazienti trattati con valsartan ha interrotto la terapia a causa di vari tipi di disfunzione renale, rispetto all'1,3% dei pazienti che hanno assunto valsartan+captopril e allo 0,8% dei pazienti del gruppo del captopril. La valutazione dei pazienti che hanno subito un infarto miocardico dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale.

Non si sono riscontrate differenze in termini di mortalità per tutte le cause o di mortalità o morbilità per cause cardiovascolari quando i betabloccanti sono stati somministrati in concomitanza con la combinazione di valsartan + captopril, con valsartan in monoterapia o con captopril in monoterapia. Indipendentemente dalla terapia, la mortalità era inferiore nel gruppo dei pazienti trattati con un beta-bloccante, il che conferma il già noto effetto positivo dei betabloccanti.

Insufficienza cardiaca

La sperimentazione clinica Val-HeFT era uno studio randomizzato, controllato, multinazionale in cui il valsartan è stato confrontato con il placebo ai fini di valutare la mortalità e la morbilità in 5.010 pazienti con insufficienza cardiaca che assumevano la terapia normale, appartenenti alla classe II (62%), alla classe III (36%) e alla classe IV (2%) NYHA (New York Heart Association), con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) <40% e diametro interno diastolico del ventricolo sinistro (LVIDD) >2,9 cm/m². La terapia al basale includeva inibitori dell'ACE (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up era di circa due anni. La dose media giornaliera del valsartan nello studio Val-HeFT era di 254 mg. La sperimentazione aveva due endpoint primari: la mortalità per tutte le cause (tempo alla morte) e la mortalità e la morbilità composita per insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come morte, morte improvvisa con rianimazione, ricovero per insufficienza cardiaca o somministrazione endovenosa di agenti inotropici o vasodilatatori per almeno quattro ore senza ricovero ospedaliero.

La mortalità per tutte le cause è risultata simile (p=NS) nel gruppo del valsartan (19,7%) e del placebo (19,4%). Il beneficio principale era una riduzione del 27,5% (IC 95%: da 17 a 37%) del rischio relativo al tempo fino al primo ricovero per insufficienza cardiaca (13,9% rispetto a 18,5%). Nei pazienti che hanno assunto la triplice combinazione di un inibitore ACE, un beta-bloccante e il valsartan, si sono riportati risultati migliori per il placebo (mortalità e morbilità composita pari al 21,9% nel placebo rispetto al 25,4% nel gruppo del valsartan).

In un sottogruppo di pazienti che non assumevano un inibitore ACE (n=366), i vantaggi in termini di morbilità si sono rivelati superiori. In questo sottogruppo, si è registrata una significativa diminuzione della mortalità per tutte le cause con il valsartan rispetto al placebo, pari al 33% (IC 95%: da -6% a 58%) (17,3% del valsartan rispetto a 27,1% del placebo) e si è registrata una significativa riduzione anche del rischio di mortalità e morbilità composita, pari al 44% (24,9% del valsartan rispetto al 42,5% del placebo).

Nei pazienti che hanno assunto un inibitore dell'ACE senza un beta-bloccante, la mortalità per tutte le cause è risultata simile (p=NS) nel gruppo del valsartan (21,8%) e del placebo (22,5%). Si è registrata una significativa riduzione del rischio di mortalità e morbilità composita pari al 18,3% (IC 95%: dall'8% al 28%) con il valsartan rispetto al placebo (31,0% rispetto al 36,3%).

Nell'ambito della popolazione complessiva dello studio Val-HeFT, si sono riportati significativi miglioramenti in termini di classe NYHA, segni e sintomi di insufficienza cardiaca, inclusa dispnea, affaticamento, edema e rantoli nel gruppo del valsartan rispetto al placebo. Inoltre, nei pazienti trattati con valsartan si è riportata una migliore qualità della vita, valutata secondo un cambiamento del punteggio della scala Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life dal

basale all'endpoint rispetto al placebo. Si è registrato un aumento significativo della frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan ed una riduzione significativa dell' LVIDD dal basale all'endpoint rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

Ipertensione

L'effetto anti-ipertensivo del valsartan è stato valutato nell'ambito di quattro sperimentazioni cliniche, randomizzate, in doppio cieco, condotte in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni e in 165 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 6 anni. Le condizioni patologiche di base che potenzialmente contribuivano all'ipertensione nei bambini oggetto dello studio erano disturbi renali e urinari e obesità.

Esperienza clinica nei bambini dai 6 anni in su

In una sperimentazione clinica a cui hanno partecipato 261 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa tra i 6 e i 16 anni, i soggetti che pesavano <35 kg hanno assunto giornalmente compresse di valsartan da 10, 40 o 80 (dose bassa, media e elevata), mentre quelli di peso ≥ 35 kg hanno assunto giornalmente compresse da 20, 80 e 160 mg di valsartan (dose bassa, media e elevata). Dopo 2 settimane, il valsartan è stato associato ad una riduzione della pressione sistolica e diastolica, in misura dipendente dalla dose. Complessivamente, i tre livelli di dosaggio del valsartan (dose bassa, media e elevata) hanno determinato una riduzione significativa della pressione sistolica di 8, 10 e 12 mm Hg dal basale, rispettivamente. Successivamente, i pazienti sono stati nuovamente randomizzati per continuare con la stessa dose di valsartan o per passare al placebo. Nei pazienti che hanno continuato ad assumere la dose media e elevata di valsartan, la pressione sistolica misurata subito prima dell'assunzione del farmaco era inferiore di -4 e -7 mm Hg rispetto ai pazienti del gruppo placebo. Nei pazienti che hanno assunto la dose bassa di valsartan, la pressione sistolica misurata subito prima dell'assunzione del farmaco è risultata simile a quella dei pazienti nel gruppo placebo. Complessivamente, l'effetto anti-ipertensivo dipendente dalla dose del valsartan era simile in tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico condotto su 300 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra i 6 e i 18 anni, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati all'assunzione delle compresse di valsartan o enalapril per 12 settimane. Ai bambini di peso ≥ 18 kg e <35 kg è stato somministrato valsartan 80 mg o enalapril 10 mg; a quelli di peso ≥ 35 kg e <80 kg è stato somministrato valsartan 160 mg o enalapril 20 mg, a quelli di peso ≥ 80 kg è stato somministrato valsartan 320 mg o enalapril 40 mg. La riduzione della pressione sistolica è risultata simile nei pazienti che hanno assunto valsartan (15 mmHg) e enalapril (14 mmHg) (valore-p di non-inferiorità < 0,0001). I risultati relativi alla pressione diastolica erano in linea, con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg con il valsartan e l'enalapril, rispettivamente.

Esperienza clinica nei bambini con meno di 6 anni di età

Sono state condotte due sperimentazioni cliniche in pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni, a cui hanno partecipato rispettivamente 90 e 75 soggetti. Non sono stati reclutati bambini al di sotto di un anno di età. Nel primo studio, l'efficacia del valsartan è stata confermata rispetto al placebo, ma non è stato possibile confermare una risposta dipendente dalla dose. Nel secondo studio, dosaggi più elevati di valsartan sono stati associati a riduzioni più marcate della pressione, ma la tendenza della risposta dipendente dalla dose non ha raggiunto una significatività statistica e la differenza tra il gruppo che ha assunto il farmaco e quello che ha assunto il placebo non era significativa. Alla

luce di tali incongruenze, il valsartan non è raccomandato in questa fascia di età (vedere paragrafo 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo la somministrazione per via orale del valsartan in monoterapia, le concentrazioni plasmatiche massime di valsartan si raggiungono in 2–4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurato in base all'area sotto la curva concentrazione/tempo, AUC) al valsartan di circa il 40% e le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di circa il 50%, anche se dopo 8 ore dall'assunzione, le concentrazioni plasmatiche di valsartan sono simili tra i pazienti che hanno mangiato e quelli a digiuno. Pertanto, questa diminuzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico ed il valsartan può essere assunto lontano o durante i pasti, indifferente.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione allo stato stazionario del valsartan dopo la somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, il che indica che il valsartan non si diffonde estensivamente nei tessuti. Il valsartan si lega altamente alle proteine sieriche (94–97%), soprattutto l'albumina sierica.

Biotrasformazione:

Il valsartan non subisce un'elevata biotrasformazione, in quanto solo il 20% della dose somministrata viene recuperata sotto forma di metabolita. Sono state riscontrate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 20% dell'AUC del valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione:

Il valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha} < 1$ ora e $t_{1/2\beta}$ circa 9 ore). Il valsartan viene eliminato soprattutto per via biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e per via renale nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente sotto forma di farmaco immodificato. Con la somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica del valsartan è di circa 2 l/ora, mentre la clearance renale è di 0,62 l/ora (circa il 30% della clearance totale). L'emivita del valsartan è di 6 ore.

Pazienti con insufficienza cardiaca:

Il tempo medio alle concentrazioni massime e l'emivita di eliminazione del valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili ai valori osservati nei volontari sani. I valori AUC e C_{max} del valsartan sono quasi proporzionali all'aumento del dosaggio, nell'intervallo clinico di dosaggio (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore medio di accumulo è di circa 1,7. La clearance apparente del valsartan dopo la somministrazione per via orale è di circa 4,5 l/ora. L'età non incide sulla clearance apparente dei pazienti con insufficienza cardiaca.

Popolazioni speciali

Anziani

E' stata osservata un'esposizione sistemica al valsartan in qualche misura più elevata in alcuni soggetti anziani rispetto ai pazienti giovani; tuttavia, non è stata dimostrata alcuna significatività statistica a tale proposito.

Compromissione della funzione renale

Come previsto per un composto in cui la clearance renale conta solo per il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzione renale e l'esposizione sistemica al valsartan. Pertanto, non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Allo stato attuale, non vi sono esperienze sulla sicurezza del farmaco nei pazienti con una clearance della creatinina <10 ml/min e nei pazienti dializzati, pertanto il valsartan deve essere somministrato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Il valsartan è altamente legato alle proteine plasmatiche e viene difficilmente eliminato con la dialisi.

Insufficienza epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene eliminata per via biliare, principalmente sotto forma di farmaco immodificato. Il valsartan non subisce biotrasformazioni di rilievo. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata è stato riscontrato un raddoppio dell'esposizione (AUC) rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, non è stata osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan ed il grado di disfunzione epatica. Il valsartan non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Nell'ambito di uno studio a cui hanno preso parte 26 pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 1 e 16 anni) che hanno assunto una singola dose di una soluzione di valsartan (media: da 0,9 a 2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/ora/kg) del valsartan è risultata simile nell'ambito della fascia di età da 1 a 16 anni e simile anche a quella degli adulti che hanno assunto la stessa formulazione.

Compromissione della funzione renale

L'utilizzo nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stato studiato e pertanto il valsartan non è raccomandato in questi soggetti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina >30 ml/min. Si raccomanda di monitorare attentamente la funzione renale ed il potassio sierico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti, le dosi tossiche (600 mg/kg/giorno) per la femmina gravida durante gli ultimi giorni di gestazione e la lattazione erano associate ad una minore sopravvivenza, ad un minore aumento di peso e a ritardi nello sviluppo (distacco del padiglione e apertura del canale auricolare) dei piccoli (vedere paragrafo 4.6). Queste dosi somministrate ai ratti (600 mg/kg/giorno) corrispondono a circa 18 volte la dose massima raccomandata nei pazienti umani su base mg/m² (calcoli basati su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Negli studi di sicurezza non clinici, elevate dosi di valsartan (da 200 a mg/kg peso corporeo) hanno determinato nei ratti una riduzione dei parametri emocromocitometrici (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e indicazioni di alterazioni dell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica e iperplasia tubulare renale e, nei maschi, basofilia). Queste dosi somministrate ai ratti (200 e 600 mg/kg/giorno) corrispondono a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nei pazienti umani su base mg/m² (calcoli basati su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Nella marmosetta, gli stessi dosaggi hanno determinato alterazioni simili ma più gravi, soprattutto a carico del rene, in cui si è sviluppata nefropatia con aumento dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule giustaglomerulari renali. Tutte le alterazioni sono state considerate causa dell'azione farmacologica del valsartan che determina ipotensione a lungo termine, soprattutto nella marmosetta. Per quanto concerne le dosi terapeutiche nelle persone, non sembrerebbe che l'ipertrofia delle cellule giustaglomerulari renali abbia una qualche rilevanza.

Popolazione pediatrica

La somministrazione orale giornaliera di valsartan nei ratti neonatali/giovani (dal settimo al settantesimo giorno di vita) con dosi di 1 mg/kg/giorno (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno sulla base di un'esposizione sistemica) ha provocato un danno renale persistente e irreversibile. I suddetti effetti rappresentano l'effetto farmacologico previsto degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti dell'angiotensina II di tipo 1; tali effetti si osservano se i ratti vengono trattati nei primi 13 giorni di vita. Tale periodo coincide con 36 settimane di gestazione negli esseri umani, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento. Gli animali che hanno preso parte allo studio del valsartan nei ratti giovani hanno ricevuto il farmaco fino al giorno 70 e non si possono escludere effetti sulla maturazione renale (4-6 settimane post-natali). La maturazione della funzione renale è un processo che, negli esseri umani, si svolge nel primo anno di vita. Di conseguenza, non si può escludere una rilevanza clinica nei bambini <1 anno di età, mentre i dati preclinici non indicano alcun rischio per la sicurezza dei bambini di più di un anno di età.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Crospovidone tipo-A
Povidone (PVP-K 30)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa 6cP (E464)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto dei 30°C. Conservare nel confezionamento originale

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in alluminio-PVC/alluminio/OPA in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dr. Reddy's s.r.l., via F. Wittgens 3, 20123 Milano (Italia).

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

40 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA – AIC: 040230017
40 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - AIC: 040230029
40 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230031
40 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230043
40 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230056
40 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230068
40 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - AIC: 040230070
40 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230082

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29/12/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

-

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Dr. Reddy's 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 80 mg di valsartan. Contiene inoltre 28,50 mg di lattosio monoidrato

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, rotonda, di colore rosa, con impressa una 'V 80' da un lato e la linea di frattura, dall'altro.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica nei pazienti adulti che non possono assumere inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o in aggiunta agli inibitori ACE nei pazienti che non possono assumere betabloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

La dose raccomandata delle compresse di Valsartan Dr. Reddy's è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto anti-ipertensivo si raggiunge entro due settimane e l'effetto massimo entro quattro. La dose può essere aumentata a 160 mg e ad un massimo di 320 mg nei pazienti in cui la pressione non è adeguatamente sotto controllo.

Le compresse di Valsartan Dr. Reddy's possono essere somministrate in concomitanza con altri farmaci per l'ipertensione. In questi pazienti, l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide riduce ulteriormente la pressione.

Insufficienza cardiaca

La dose iniziale raccomandata di Valsartan Dr. Reddy's è di 40 mg due volte al giorno. L'aumento del dosaggio a 80 e 160 mg due volte al giorno deve essere effettuato ad intervalli di almeno due settimane fino al raggiungimento della dose massima, a seconda della tollerabilità del paziente. Si raccomanda di valutare se ridurre il dosaggio di diuretici concomitanti. Nelle sperimentazioni cliniche la dose massima giornaliera era di 320 mg in dosi divise.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza con altri farmaci per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la triplice combinazione di un inibitore ACE, un beta-bloccante e il valsartan non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Valsartan Dr. Reddy's è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei soggetti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata senza colestasi, la dose di valsartan non dovrebbe superare 80 mg.

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

Bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini che pesano meno di 35 kg e di 80 mg una volta al giorno per i bambini di oltre 35 kg di peso. La dose deve essere aggiustata a seconda della risposta in termini di pressione sanguigna. Per le dosi massime studiate nelle sperimentazioni cliniche, si prega di consultare la seguente tabella.

Dosaggi più elevati di quelli riportati non sono stati studiati e pertanto non sono raccomandati.

Peso	Dose massima studiata nelle sperimentazioni cliniche
≥18 kg <35 kg	80 mg
≥35 kg <80 kg	160 mg
≥80 kg ≤160 kg	320 mg

Bambini al di sotto dei 6 anni di età

I dati disponibili sono illustrati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di Valsartan Dr. Reddy's nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni non è stata confermata.

Utilizzo nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni con insufficienza renale

Poiché l'utilizzo del farmaco nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stato studiato, il valsartan non è raccomandato in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzione renale ed il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Come negli adulti, Valsartan Dr. Reddy's è controindicato nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei soggetti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'esperienza clinica con Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata è limitata e pertanto in questi pazienti, la dose di valsartan non deve eccedere 80 mg.

Insufficienza cardiaca e recente infarto miocardico nei bambini

Valsartan Dr. Reddy's non è raccomandato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca o dell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni, in quanto i disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia non sono sufficienti.

Modalità di somministrazione

Valsartan Dr. Reddy's deve essere assunto con acqua e indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave insufficienza epatica, 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

Ipercalemia

L'assunzione concomitante con integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandata. I livelli di potassio devono essere eventualmente monitorati.

Pazienti con deplezione di sodio e/o del volume

Nei soggetti con grave deplezione di sodio e/o deplezione del volume, come i pazienti che assumono elevati dosaggi di diuretici, può insorgere, in rari casi, ipotensione sintomatica dopo l'assunzione di Valsartan Dr. Reddy's. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere trattata prima di somministrare Valsartan Dr. Reddy's, per esempio riducendo il dosaggio dei diuretici.

Stenosi dell'arteria renale

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi in monorene, la sicurezza di Valsartan Dr. Reddy's non è stata confermata.

La somministrazione a breve termine di Valsartan Dr. Reddy's a dodici pazienti con ipertensione renovascolare secondaria a stenosi unilaterale dell'arteria renale non ha comportato significativi cambiamenti in termini di emodinamica renale, creatinina sierica o azoto ureico ematico. Tuttavia,

altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina possono determinare un incremento dell'urea ematica e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi renale unilaterale; pertanto, si raccomanda di monitorare la funzione renale nei soggetti che assumono valsartan.

Trapianto del rene

Allo stato attuale, non vi sono esperienze sulla sicurezza di Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti che hanno subito di recente un trapianto del rene.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo non devono assumere Valsartan Dr. Reddy's dal momento che il loro sistema renina-angiotensina non è attivo.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con tutti gli altri vasodilatatori, occorre usare una speciale cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione della funzione renale

Allo stato attuale non vi sono dati sulla sicurezza del farmaco nei pazienti con una clearance della creatinina <10 ml/min e nei pazienti dializzati, quindi il valsartan deve essere somministrato con cautela in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con una clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi, Valsartan Dr. Reddy's deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Gravidanza

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non devono essere assunti in gravidanza. Le pazienti che pianificano una gravidanza, a meno che la terapia a base di farmaci AIIRA non sia considerata essenziale, dovrebbero passare ad altri farmaci anti-ipertensivi che abbiano un profilo di sicurezza confermato per l'utilizzo in gravidanza. Se viene accertato uno stato di gravidanza, i farmaci AIIRA devono essere immediatamente sospesi ed, eventualmente, sostituiti con terapie alternative (vedere paragrafi 4.3 and 4.6).

Recente infarto del miocardio

La combinazione di captopril e valsartan non è stata associata ad alcun beneficio clinico addizionale, mentre il rischio di eventi avversi è aumentato rispetto all'assunzione dei farmaci in monoterapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Pertanto, la combinazione di valsartan ed inibitori ACE non è raccomandata.

La somministrazione del farmaco nei pazienti che hanno recentemente subito un infarto miocardico deve essere effettuata con cautela. La valutazione dei pazienti che hanno subito un infarto miocardico dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio spesso determina un abbassamento della pressione, ma di norma non è necessario sospendere la terapia in ragione dell'ipotensione sintomatica, sempre che si seguano le istruzioni in materia di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la triplice combinazione di un inibitore ACE, un beta-bloccante e Valsartan Dr. Reddy's non è stata associata ad alcun beneficio clinico (vedere paragrafo

5.1). Al contrario, sembrerebbe che tale combinazione aumenti il rischio di eventi avversi e pertanto non è raccomandata.

La somministrazione del farmaco nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca deve essere effettuata con cautela. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca spesso determina un abbassamento della pressione, ma di norma non è necessario sospendere la terapia in ragione dell'ipotensione sintomatica, sempre che si seguano le istruzioni in materia di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti la cui funzione renale potrebbe dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave), la terapia a base di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata associata a oliguria e/o azotemia progressiva e, in rari casi, ad insufficienza renale acuta e/o morte. Dal momento che il valsartan è un antagonista dell'angiotensina II, non si può escludere che l'assunzione di Valsartan Dr. Reddy's sia associata a compromissione della funzione renale.

Popolazione pediatrica

Compromissione della funzione renale

La somministrazione nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stata studiata, pertanto il valsartan non è raccomandato in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzione renale ed il potassio sierico devono essere attentamente monitorati durante la terapia di valsartan, soprattutto in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che potrebbero compromettere la funzione renale.

Compromissione della funzione epatica

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

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Assunzione concomitante non raccomandata

Litio

Sono stati riportati casi di aumento, reversibile, delle concentrazioni sieriche di litio ed anche casi di tossicità durante l'assunzione concomitante di inibitori ACE. Viste le scarse esperienze con l'utilizzo concomitante di valsartan e litio, questa combinazione non è raccomandata. Ove l'assunzione di tale combinazione fosse strettamente necessaria, si raccomanda di monitorare attentamente i livelli sierici di litio.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che potrebbero aumentare le concentrazioni di potassio.

Nel caso in cui un prodotto medicinale che alteri i livelli di potassio sierico debba essere necessariamente somministrato in combinazione con il valsartan, si consiglia di monitorare i livelli plasmatici di potassio.

Cautela necessaria in caso di assunzione concomitante

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), inclusi inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/giorno e FANS non selettivi.

L'assunzione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può determinare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo. Inoltre, l'assunzione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può incrementare il rischio di peggioramento della funzione renale e determinare un aumento del potassio sierico. Pertanto, si raccomanda di controllare la funzione renale all'inizio della terapia e verificare che il paziente sia adeguatamente idratato.

Altre interazioni

Negli studi condotti per valutare l'interazione di valsartan con altri farmaci, non sono emerse interazioni clinicamente significative tra il valsartan e le seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti ipertesi, in cui le anomalie renali sono comuni, si raccomanda di usare cautela in caso di assunzione concomitante di valsartan ed altre sostanze che inibiscono il sistema renina- angiotensina- aldosterone e che potrebbero determinare un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. La funzione renale ed il potassio sierico devono essere regolarmente monitorati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'assunzione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandata nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'assunzione degli AIIRA è controindicata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le prove epidemiologiche relative al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli inibitori ACE durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; tuttavia, non si può escludere un aumento del rischio, seppur modesto. Benché non vi siano dati epidemiologici controllati in merito ai rischi associati agli AIIRA, questa classe di farmaci può comportare rischi di questo tipo. Le pazienti che pianificano una gravidanza, a meno che la terapia a base di farmaci AIIRA non sia considerata essenziale, dovrebbero passare ad altri farmaci anti-ipertensivi che abbiano un profilo di sicurezza confermato per l'utilizzo in gravidanza. Se viene accertato uno stato di gravidanza, i farmaci AIIRA devono essere immediatamente sospesi ed, eventualmente, sostituiti con terapie alternative.

E' noto che l'esposizione agli AIIRA durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza induce fetotossicità umana (diminuzione della funzione renale, oligoidramnio, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, ipercalemia); vedere anche il paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza".

In caso di esposizione agli AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda di effettuare un'ecografia della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto dei farmaci AIIRA devono essere tenuti sotto osservazione per escludere ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Dal momento che non vi sono informazioni disponibili in merito all'assunzione di valsartan durante l'allattamento, Valsartan Dr. Reddy's non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a farmaci alternativi il cui profilo di sicurezza sia confermato per l'utilizzo durante l'allattamento soprattutto di neonati o prematuri.

Fertilità

Non è stato riscontrato alcun effetto avverso sulla capacità riproduttiva dei ratti (maschi e femmine) con dosi orali fino a 200 mg/kg/giorno. Tale dose è sei volte superiore a quella massima raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli si basano su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg di peso).

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

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, è bene tenere presente che il farmaco può occasionalmente provocare capogiri e astenia.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito degli studi clinici controllati condotti nei pazienti ipertesi, l'incidenza complessiva di reazioni avverse è risultata simile al placebo ed in linea con la farmacologia del valsartan. L'incidenza di reazioni avverse non è risultata essere correlata alla dose o alla durata del trattamento, né tantomeno associata al sesso, all'età o all'etnia.

Di seguito si elencano, suddivise per apparato, le reazioni avverse riportate nell'ambito degli studi clinici, dell'esperienza post-commercializzazione e dalle analisi di laboratorio.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza (le più frequenti sono indicate per prime), sulla base della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), inclusi casi isolati. All'interno di ogni fascia di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile calcolare la frequenza di tutte le reazioni avverse riportate nell'ambito dell'esperienza post-commercializzazione e delle analisi di laboratorio, e pertanto tali frequenze sono indicate come "Non nota".

•Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota

Calo dei livelli di emoglobina e dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota

Ipersensibilità, inclusa la malattia da siero

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota

Aumento del potassio sierico

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

Aumento dei valori relativi alla funzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune

Angioedema

Non nota

Rash, prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota

Mialgia

Patologie renali e urinarie

Comune

Insufficienza e disfunzione renale

Non comune

Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica

Non nota

Aumento dell'azoto ureico ematico

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune

Astenia, affaticamento

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di Valsartan Dr. Reddy's può determinare una significativa ipotensione che a sua volta può generare 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 fondamentale importanza.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere collocato in posizione supina e poi sottoposto a correzione del volume ematico.

Il valsartan è difficilmente eliminabile con l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è un antagonista specifico, potente e selettivo, attivo per via orale, del recettore dell'angiotensina II (Ang II). Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, da cui dipendono le attività note dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II conseguente al blocco del recettore AT₁ indotto dal valsartan può stimolare il recettore AT₂ non bloccato, il che sembra controbilanciare l'effetto del recettore AT₁. Valsartan non mostra un'attività parzialmente agonista a livello del recettore AT₁ e la sua affinità per il recettore AT₁ è molto più elevata (circa 20.000 volte) della sua affinità per il recettore AT₂. Valsartan non sembra legarsi né bloccare altri recettori ormonali o canali ionici importanti ai fini dell'equilibrio cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (detto anche chininasi II) che converte Ang I in Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non vi sono effetti sull'ACE, né tantomeno alcun potenziamento della bradichinina o della sostanza P, gli antagonisti dell'angiotensina II sono raramente associati alla comparsa di tosse. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche in cui il valsartan è stato confrontato con un inibitore dell'ACE, l'incidenza di tosse secca era significativamente inferiore ($P < 0,05$) nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un inibitore dell'ACE (2,6 % rispetto al 7,9 % rispettivamente). In una sperimentazione clinica condotta tra pazienti con un'anamnesi di tosse secca durante la terapia a base di inibitori dell'ACE, il 19,5 % dei soggetti dello studio che hanno assunto valsartan ed il 19,0 % di quelli che hanno assunto un diuretico tiazidico hanno manifestato tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un inibitore dell'ACE ($P < 0,05$).

Ipertensione

La somministrazione delle compresse di Valsartan nei pazienti ipertesi determina una riduzione della pressione senza alterazione delle pulsazioni.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una singola dose orale, l'effetto anti-ipertensivo comincia a manifestarsi entro due ore, mentre il picco massimo di riduzione della pressione si raggiunge entro 4-6 ore. L'effetto anti-ipertensivo persiste per 24 ore dalla somministrazione. Con la somministrazione continuativa, l'effetto anti-ipertensivo persistente si ottiene entro due settimane e gli effetti massimi entro 4 settimane, effetti che permangono con la

terapia a lungo termine. La combinazione con l'idroclorotiazide consente di ottenere un'addizionale e significativa riduzione della pressione.

La sospensione repentina delle compresse di Valsartan non è stata associata ad ipertensione di rimbalzo o altri eventi clinici avversi.

Il valsartan, nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, è stato associato ad una riduzione dell'escrezione urinaria di albumina. Nell'ambito dello studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) è stata valutata la riduzione dell'escrezione urinaria di albumina con il valsartan (80-160 mg/ una volta al giorno) rispetto all'amlodipina (5-10 mg/una volta al giorno), in 332 pazienti con diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 uomini) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione normale o alta e funzione renale normale (creatinina ematica <120 µmol/l). Dopo 24 settimane di terapia, si è riscontrata una riduzione dell'escrezione urinaria di albumina ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; IC 95% da -40,4 a -19,1) con il valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; IC 95%: da -5,6 a 14,9) con l'amlodipina, a fronte di percentuali simili di riduzione della pressione sanguigna nei due gruppi.

In un altro studio è stata esaminata l'efficacia del valsartan in termini di riduzione dell'escrezione urinaria di albumina in 391 pazienti ipertesi (BP=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzione renale normale (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad una di 3 dosi di valsartan (160, 320 e 640 mg/una volta al giorno) e trattati per 30 settimane. Lo scopo dello studio era la definizione della dose ottimale di valsartan per la riduzione dell'escrezione urinaria di albumina nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, si è registrata una significativa riduzione percentuale dell'escrezione urinaria di albumina, pari al 36% dal basale con valsartan 160 mg (IC 95%: dal 22 al 47%) e del 44% con valsartan 320 mg (IC 95%: dal 31 al 54%). Pertanto, l'assunzione di 160-320 mg di valsartan determina una riduzione clinicamente significativa dell'escrezione urinaria di albumina nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Recente infarto miocardico

La sperimentazione "VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial" (VALIANT) consisteva in uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco condotto in 14.703 pazienti con infarto miocardico acuto e segni, sintomi o prove radiologiche di insufficienza cardiaca congestizia e/o disfunzione sistolica ventricolare (sulla base di una frazione di eiezione $\leq 40\%$ secondo la ventricolografia a radionuclidi o $\leq 35\%$ secondo l'ecocardiografia o l'angiografia ventricolare con mezzo di contrasto). I pazienti sono stati randomizzati dopo un periodo compreso tra 12 ore e 10 giorni dalla comparsa dei sintomi di infarto miocardico, al valsartan, al captopril o alla combinazione di entrambi. La durata media della terapia è stata di due anni. L'endpoint primario era la mortalità per tutte le cause.

Valsartan si è dimostrato efficace quanto il captopril in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause in seguito a infarto miocardico. La percentuale di mortalità per tutte le cause è risultata simile nel gruppo del valsartan (19,9 %), del captopril (19,5 %) e del valsartan+captopril (19,3 %). La combinazione di valsartan e captopril non ha aggiunto ulteriori benefici rispetto al captopril in monoterapia. Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril in termini di mortalità per tutte le cause sulla base dell'età, del sesso, della razza, delle terapie basali o della malattia di base. Inoltre, il valsartan si è dimostrato efficace anche nel prolungamento del tempo alla morte per cause cardiovascolari e nella riduzione della stessa, nel ricovero per insufficienza cardiaca, nell'infarto miocardico ricorrente, nell'arresto cardiaco seguito da rianimazione e nell'ictus non fatale (endpoint composito secondario).

Il profilo di sicurezza del valsartan è rimasto costante nel decorso clinico dei pazienti trattati dopo un infarto miocardico. Per quanto concerne la funzione renale, si è osservato il 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. L'1,1% dei pazienti trattati con valsartan ha interrotto la terapia a causa di vari tipi di disfunzione renale, rispetto all'1,3% dei pazienti che hanno assunto valsartan+captopril e allo 0,8% dei pazienti del gruppo del captopril. La valutazione dei pazienti che hanno subito un infarto miocardico dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale.

Non si sono riscontrate differenze in termini di mortalità per tutte le cause o di mortalità o morbilità per cause cardiovascolari quando i betabloccanti sono stati somministrati in concomitanza con la combinazione di valsartan + captopril, con valsartan in monoterapia o con captopril in monoterapia. Indipendentemente dalla terapia, la mortalità era inferiore nel gruppo dei pazienti trattati con un beta-bloccante, il che conferma il già noto effetto positivo dei betabloccanti.

Insufficienza cardiaca

La sperimentazione clinica Val-HeFT era uno studio randomizzato, controllato, multinazionale in cui il valsartan è stato confrontato con il placebo ai fini di valutare la mortalità e la morbilità in 5.010 pazienti con insufficienza cardiaca che assumevano la terapia normale, appartenenti alla classe II (62%), alla classe III (36%) e alla classe IV (2%) NYHA (New York Heart Association), con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) <40% e diametro interno diastolico del ventricolo sinistro (LVIDD) >2,9 cm/m². La terapia al basale includeva inibitori dell'ACE (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up era di circa due anni. La dose media giornaliera del valsartan nello studio Val-HeFT era di 254 mg. La sperimentazione aveva due endpoint primari: la mortalità per tutte le cause (tempo alla morte) e la mortalità e la morbilità composita per insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come morte, morte improvvisa con rianimazione, ricovero per insufficienza cardiaca o somministrazione endovenosa di agenti inotropici o vasodilatatori per almeno quattro ore senza ricovero ospedaliero.

La mortalità per tutte le cause è risultata simile (p=NS) nel gruppo del valsartan (19,7%) e del placebo (19,4%). Il beneficio principale era una riduzione del 27,5% (IC 95%: da 17 a 37%) del rischio relativo al tempo fino al primo ricovero per insufficienza cardiaca (13,9% rispetto a 18,5%). Nei pazienti che hanno assunto la triplice combinazione di un inibitore ACE, un beta-bloccante e il valsartan, si sono riportati risultati migliori per il placebo (mortalità e morbilità composita pari al 21,9% nel placebo rispetto al 25,4% nel gruppo del valsartan).

In un sottogruppo di pazienti che non assumevano un inibitore ACE (n=366), i vantaggi in termini di morbilità si sono rivelati superiori. In questo sottogruppo, si è registrata una significativa diminuzione della mortalità per tutte le cause con il valsartan rispetto al placebo, pari al 33% (IC 95%: da -6% a 58%) (17,3% del valsartan rispetto a 27,1% del placebo) e si è registrata una significativa riduzione anche del rischio di mortalità e morbilità composita, pari al 44% (24,9% del valsartan rispetto al 42,5% del placebo).

Nei pazienti che hanno assunto un inibitore dell'ACE senza un beta-bloccante, la mortalità per tutte le cause è risultata simile (p=NS) nel gruppo del valsartan (21,8%) e del placebo (22,5%). Si è registrata una significativa riduzione del rischio di mortalità e morbilità composita pari al 18,3% (IC 95%: dall'8% al 28%) con il valsartan rispetto al placebo (31,0% rispetto al 36,3%).

Nell'ambito della popolazione complessiva dello studio Val-HeFT, si sono riportati significativi miglioramenti in termini di classe NYHA, segni e sintomi di insufficienza cardiaca, inclusa dispnea, affaticamento, edema e rantoli nel gruppo del valsartan rispetto al placebo. Inoltre, nei pazienti trattati con valsartan si è riportata una migliore qualità della vita, valutata secondo un cambiamento del punteggio della scala Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life dal basale all'endpoint rispetto al placebo. Si è registrato un aumento significativo della frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan ed una riduzione significativa dell' LVIDD dal basale all'endpoint rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

Ipertensione

L'effetto anti-ipertensivo del valsartan è stato valutato nell'ambito di quattro sperimentazioni cliniche, randomizzate, in doppio cieco, condotte in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni e in 165 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 6 anni. Le condizioni patologiche di base che potenzialmente contribuivano all'ipertensione nei bambini oggetto dello studio erano disturbi renali e urinari e obesità.

Esperienza clinica nei bambini dai 6 anni in su

In una sperimentazione clinica a cui hanno partecipato 261 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa tra i 6 e i 16 anni, i soggetti che pesavano <35 kg hanno assunto giornalmente compresse di valsartan da 10, 40 o 80 (dose bassa, media e elevata), mentre quelli di peso ≥ 35 kg hanno assunto giornalmente compresse da 20, 80 e 160 mg di valsartan (dose bassa, media e elevata). Dopo 2 settimane, il valsartan è stato associato ad una riduzione della pressione sistolica e diastolica, in misura dipendente dalla dose. Complessivamente, i tre livelli di dosaggio del valsartan (dose bassa, media e elevata) hanno determinato una riduzione significativa della pressione sistolica di 8, 10 e 12 mm Hg dal basale, rispettivamente. Successivamente, i pazienti sono stati nuovamente randomizzati per continuare con la stessa dose di valsartan o per passare al placebo. Nei pazienti che hanno continuato ad assumere la dose media e elevata di valsartan, la pressione sistolica misurata subito prima dell'assunzione del farmaco era inferiore di -4 e -7 mm Hg rispetto ai pazienti del gruppo placebo. Nei pazienti che hanno assunto la dose bassa di valsartan, la pressione sistolica misurata subito prima dell'assunzione del farmaco è risultata simile a quella dei pazienti nel gruppo placebo. Complessivamente, l'effetto anti-ipertensivo dipendente dalla dose del valsartan era simile in tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico condotto su 300 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra i 6 e i 18 anni, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati all'assunzione delle compresse di valsartan o enalapril per 12 settimane. Ai bambini di peso ≥ 18 kg e <35 kg è stato somministrato valsartan 80 mg o enalapril 10 mg; a quelli di peso ≥ 35 kg e <80 kg è stato somministrato valsartan 160 mg o enalapril 20 mg, a quelli di peso ≥ 80 kg è stato somministrato valsartan 320 mg o enalapril 40 mg. La riduzione della pressione sistolica è risultata simile nei pazienti che hanno assunto valsartan (15 mmHg) e enalapril (14 mmHg) (valore-p di non-inferiorità < 0,0001). I risultati relativi alla pressione diastolica erano in linea, con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg con il valsartan e l'enalapril, rispettivamente.

Esperienza clinica nei bambini con meno di 6 anni di età

Sono state condotte due sperimentazioni cliniche in pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni, a cui hanno partecipato rispettivamente 90 e 75 soggetti. Non sono stati reclutati bambini al di sotto di un anno di età. Nel primo studio, l'efficacia del valsartan è stata confermata rispetto al placebo, ma non è stato possibile confermare una risposta dipendente dalla dose. Nel secondo studio, dosaggi più elevati di valsartan sono stati associati a riduzioni più marcate della pressione, ma la tendenza della risposta dipendente dalla dose non ha raggiunto una significatività statistica e la differenza tra il gruppo che ha assunto il farmaco e quello che ha assunto il placebo non era significativa. Alla luce di tali incongruenze, il valsartan non è raccomandato in questa fascia di età (vedere paragrafo 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo la somministrazione per via orale del valsartan in monoterapia, le concentrazioni plasmatiche massime di valsartan si raggiungono in 2–4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurato in base all'area sotto la curva concentrazione/tempo, AUC) al valsartan di circa il 40% e le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di circa il 50%, anche se dopo 8 ore dall'assunzione, le concentrazioni plasmatiche di valsartan sono simili tra i pazienti che hanno mangiato e quelli a digiuno. Pertanto, questa diminuzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico ed il valsartan può essere assunto lontano o durante i pasti, indifferentemente.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione allo stato stazionario del valsartan dopo la somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, il che indica che il valsartan non si diffonde estensivamente nei tessuti. Il valsartan si lega altamente alle proteine sieriche (94–97%), soprattutto l'albumina sierica.

Biotrasformazione:

Il valsartan non subisce un'elevata biotrasformazione, in quanto solo il 20% della dose somministrata viene recuperata sotto forma di metabolita. Sono state riscontrate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 20% dell'AUC del valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione:

Il valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha} < 1$ ora e $t_{1/2\beta}$ circa 9 ore). Il valsartan viene eliminato soprattutto per via biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e per via renale nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente sotto forma di farmaco immodificato. Con la somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica del valsartan è di circa 2 l/ora, mentre la clearance renale è di 0,62 l/ora (circa il 30% della clearance totale). L'emivita del valsartan è di 6 ore.

Pazienti con insufficienza cardiaca:

Il tempo medio alle concentrazioni massime e l'emivita di eliminazione del valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili ai valori osservati nei volontari sani. I valori AUC e C_{max} del valsartan sono quasi proporzionali all'aumento del dosaggio, nell'intervallo clinico di dosaggio (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore medio di accumulo è di circa 1,7. La clearance apparente del valsartan dopo la somministrazione per via orale è di circa 4,5 l/ora. L'età non incide sulla clearance apparente dei pazienti con insufficienza cardiaca.

Popolazioni speciali

Anziani

E' stata osservata un'esposizione sistemica al valsartan in qualche misura più elevata in alcuni soggetti anziani rispetto ai pazienti giovani; tuttavia, non è stata dimostrata alcuna significatività statistica a tale proposito.

Compromissione della funzione renale

Come previsto per un composto in cui la clearance renale conta solo per il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzione renale e l'esposizione sistemica al valsartan. Pertanto, non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Allo stato attuale, non vi sono esperienze sulla sicurezza del farmaco nei pazienti con una clearance della creatinina <10 ml/min e nei pazienti

dializzati, pertanto il valsartan deve essere somministrato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Il valsartan è altamente legato alle proteine plasmatiche e viene difficilmente eliminato con la dialisi.

Insufficienza epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene eliminata per via biliare, principalmente sotto forma di farmaco immodificato. Il valsartan non subisce biotrasformazioni di rilievo. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata è stato riscontrato un raddoppio dell'esposizione (AUC) rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, non è stata osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan ed il grado di disfunzione epatica. Il valsartan non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Nell'ambito di uno studio a cui hanno preso parte 26 pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 1 e 16 anni) che hanno assunto una singola dose di una soluzione di valsartan (media: da 0,9 a 2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/ora/kg) del valsartan è risultata simile nell'ambito della fascia di età da 1 a 16 anni e simile anche a quella degli adulti che hanno assunto la stessa formulazione.

Compromissione della funzione renale

L'utilizzo nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stato studiato e pertanto il valsartan non è raccomandato in questi soggetti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina >30 ml/min. Si raccomanda di monitorare attentamente la funzione renale ed il potassio sierico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti, le dosi tossiche (600 mg/kg/giorno) per la femmina gravida durante gli ultimi giorni di gestazione e la lattazione erano associate ad una minore sopravvivenza, ad un minore aumento di peso e a ritardi nello sviluppo (distacco del padiglione e apertura del canale auricolare) dei piccoli (vedere paragrafo 4.6). Queste dosi somministrate ai ratti (600 mg/kg/giorno) corrispondono a circa 18 volte la dose massima raccomandata nei pazienti umani su base mg/m^2 (calcoli basati su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Negli studi di sicurezza non clinici, elevate dosi di valsartan (da 200 a mg/kg peso corporeo) hanno determinato nei ratti una riduzione dei parametri emocromocitometrici (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e indicazioni di alterazioni dell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica e iperplasia tubulare renale e, nei maschi, basofilia). Queste dosi somministrate ai ratti (200 e 600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{giorno}$) corrispondono a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nei pazienti umani su base mg/m^2 (calcoli basati su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Nella marmosetta, gli stessi dosaggi hanno determinato alterazioni simili ma più gravi, soprattutto a carico del rene, in cui si è sviluppata nefropatia con aumento dell'urea e della

creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule giustaglomerulari renali. Tutte le alterazioni sono state considerate causa dell'azione farmacologica del valsartan che determina ipotensione a lungo termine, soprattutto nella marmosetta. Per quanto concerne le dosi terapeutiche nelle persone, non sembrerebbe che l'ipertrofia delle cellule giustaglomerulari renali abbia una qualche rilevanza.

Popolazione pediatrica

La somministrazione orale giornaliera di valsartan nei ratti neonatali/giovani (dal settimo al settantesimo giorno di vita) con dosi di 1 mg/kg/giorno (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno sulla base di un'esposizione sistemica) ha provocato un danno renale persistente e irreversibile. I suddetti effetti rappresentano l'effetto farmacologico previsto degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti dell'angiotensina II di tipo 1; tali effetti si osservano se i ratti vengono trattati nei primi 13 giorni di vita. Tale periodo coincide con 36 settimane di gestazione negli esseri umani, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento. Gli animali che hanno preso parte allo studio del valsartan nei ratti giovani hanno ricevuto il farmaco fino al giorno 70 e non si possono escludere effetti sulla maturazione renale (4-6 settimane post-natali). La maturazione della funzione renale è un processo che, negli esseri umani, si svolge nel primo anno di vita. Di conseguenza, non si può escludere una rilevanza clinica nei bambini <1 anno di età, mentre i dati preclinici non indicano alcun rischio per la sicurezza dei bambini di più di un anno di età.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Crospovidone tipo-A
Povidone (PVP-K 30)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa 6cP (E464)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto dei 30°C. Conservare nel confezionamento originale

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in alluminio-PVC/alluminio/OPA in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dr. Reddy's s.r.l., via F. Wittgens 3, 20123 Milano (Italia).

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

80 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA – AIC: 040230094
80 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - AIC: 040230106
80 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230118
80 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230120
80 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230132
80 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230144
80 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - AIC: 040230157
80 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230169

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29/12/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

-

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Dr. Reddy's compresse rivestite con film da 160 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 160 mg di valsartan .Contiene inoltre 57 mg di lattosio monoidrato

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film ovale, di colore grigio-arancio, con impressa una 'V160' da un lato e la linea di frattura, dall'altro.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica nei pazienti adulti che non possono assumere inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o in aggiunta agli inibitori ACE nei pazienti che non possono assumere betabloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

La dose raccomandata delle compresse di Valsartan Dr. Reddy's è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto anti-ipertensivo si raggiunge entro due settimane e l'effetto massimo entro quattro. La dose può essere aumentata a 160 mg e ad un massimo di 320 mg nei pazienti in cui la pressione non è adeguatamente sotto controllo.

Le compresse di Valsartan Dr. Reddy's possono essere somministrate in concomitanza con altri farmaci per l'ipertensione. In questi pazienti, l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide riduce ulteriormente la pressione.

Insufficienza cardiaca

La dose iniziale raccomandata di Valsartan Dr. Reddy's è di 40 mg due volte al giorno. L'aumento del dosaggio a 80 e 160 mg due volte al giorno deve essere effettuato ad intervalli di almeno due settimane fino al raggiungimento della dose massima, a seconda della tollerabilità del paziente. Si raccomanda di valutare se ridurre il dosaggio di diuretici concomitanti. Nelle sperimentazioni cliniche la dose massima giornaliera era di 320 mg in dosi divise.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza con altri farmaci per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la triplice combinazione di un inibitore ACE, un beta-bloccante e il valsartan non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale.

Informazioni addizionali su popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Valsartan Dr. Reddy's è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei soggetti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata senza colestasi, la dose di valsartan non dovrebbe superare 80 mg.

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

Bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini che pesano meno di 35 kg e di 80 mg una volta al giorno per i bambini di oltre 35 kg di peso. La dose deve essere aggiustata a seconda della risposta in termini di pressione sanguigna. Per le dosi massime studiate nelle sperimentazioni cliniche, si prega di consultare la seguente tabella.

Dosaggi più elevati di quelli riportati non sono stati studiati e pertanto non sono raccomandati.

Peso	Dose massima studiata nelle sperimentazioni cliniche
≥18 kg <35 kg	80 mg
≥35 kg <80 kg	160 mg
≥80 kg ≤160 kg	320 mg

Bambini al di sotto dei 6 anni di età

I dati disponibili sono illustrati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di Valsartan Dr. Reddy's nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni non è stata confermata.

Utilizzo nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni con insufficienza renale

Poiché l'utilizzo del farmaco nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stato studiato, il valsartan non è raccomandato in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzione renale ed il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Come negli adulti, Valsartan Dr. Reddy's è controindicato nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei soggetti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

L'esperienza clinica con Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata è limitata e pertanto in questi pazienti, la dose di valsartan non deve eccedere 80 mg.

Insufficienza cardiaca e recente infarto miocardico nei bambini

Valsartan Dr. Reddy's non è raccomandato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca o dell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni, in quanto i disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia non sono sufficienti.

Modalità di somministrazione

Valsartan Dr. Reddy's deve essere assunto con acqua e indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave insufficienza epatica, 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

Ipercalemia

L'assunzione concomitante con integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandata. I livelli di potassio devono essere eventualmente monitorati.

Pazienti con deplezione di sodio e/o del volume

Nei soggetti con grave deplezione di sodio e/o deplezione del volume, come i pazienti che assumono elevati dosaggi di diuretici, può insorgere, in rari casi, ipotensione sintomatica dopo l'assunzione di Valsartan Dr. Reddy's. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere trattata prima di somministrare Valsartan Dr. Reddy's, per esempio riducendo il dosaggio dei diuretici.

Stenosi dell'arteria renale

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi in monorene, la sicurezza di Valsartan Dr. Reddy's non è stata confermata.

La somministrazione a breve termine di Valsartan Dr. Reddy's a dodici pazienti con ipertensione renovascolare secondaria a stenosi unilaterale dell'arteria renale non ha comportato significativi cambiamenti in termini di emodinamica renale, creatinina sierica o azoto ureico ematico. Tuttavia, altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina possono determinare un incremento dell'urea ematica e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi renale unilaterale; pertanto, si raccomanda di monitorare la funzione renale nei soggetti che assumono valsartan.

Trapianto del rene

Allo stato attuale, non vi sono esperienze sulla sicurezza di Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti che hanno subito di recente un trapianto del rene.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo non devono assumere Valsartan Dr. Reddy's dal momento che il loro sistema renina-angiotensina non è attivo.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con tutti gli altri vasodilatatori, occorre usare una speciale cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione della funzione renale

Allo stato attuale non vi sono dati sulla sicurezza del farmaco nei pazienti con una clearance della creatinina <10 ml/min e nei pazienti dializzati, quindi il valsartan deve essere somministrato con cautela in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con una clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi, Valsartan Dr. Reddy's deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Gravidanza

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non devono essere assunti in gravidanza. Le pazienti che pianificano una gravidanza, a meno che la terapia a base di farmaci AIIRA non sia considerata essenziale, dovrebbero passare ad altri farmaci anti-ipertensivi che abbiano un profilo di sicurezza confermato per l'utilizzo in gravidanza. Se viene accertato uno stato di gravidanza, i farmaci AIIRA devono essere immediatamente sospesi ed, eventualmente, sostituiti con terapie alternative (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Recente infarto del miocardio

La combinazione di captopril e valsartan non è stata associata ad alcun beneficio clinico addizionale, mentre il rischio di eventi avversi è aumentato rispetto all'assunzione dei farmaci in monoterapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Pertanto, la combinazione di valsartan ed inibitori ACE non è raccomandata.

La somministrazione del farmaco nei pazienti che hanno recentemente subito un infarto miocardico deve essere effettuata con cautela. La valutazione dei pazienti che hanno subito un infarto miocardico dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio spesso determina un abbassamento della pressione, ma di norma non è necessario sospendere la terapia in ragione dell'ipotensione sintomatica, sempre che si seguano le istruzioni in materia di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la triplice combinazione di un inibitore ACE, un beta-bloccante e Valsartan Dr. Reddy's non è stata associata ad alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Al contrario, sembrerebbe che tale combinazione aumenti il rischio di eventi avversi e pertanto non è raccomandata.

La somministrazione del farmaco nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca deve essere effettuata con cautela. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca spesso determina un abbassamento della pressione, ma di norma non è necessario sospendere la terapia in ragione dell'ipotensione sintomatica, sempre che si seguano le istruzioni in materia di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti la cui funzione renale potrebbe dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave), la terapia a base di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata associata a oliguria e/o azotemia progressiva e, in rari casi, ad insufficienza renale acuta e/o morte. Dal momento che il valsartan è un antagonista dell'angiotensina II, non si può escludere che l'assunzione di Valsartan Dr. Reddy's sia associata a compromissione della funzione renale.

Popolazione pediatrica

Compromissione della funzione renale

La somministrazione nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stata studiata, pertanto il valsartan non è raccomandato in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzione renale ed il potassio sierico devono essere attentamente monitorati durante la terapia di valsartan, soprattutto in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che potrebbero compromettere la funzione renale.

Compromissione della funzione epatica

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

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Assunzione concomitante non raccomandata

Litio

Sono stati riportati casi di aumento, reversibile, delle concentrazioni sieriche di litio ed anche casi di tossicità durante l'assunzione concomitante di inibitori ACE. Viste le scarse esperienze con l'utilizzo concomitante di valsartan e litio, questa combinazione non è raccomandata. Ove l'assunzione di tale combinazione fosse strettamente necessaria, si raccomanda di monitorare attentamente i livelli sierici di litio.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che potrebbero aumentare le concentrazioni di potassio.

Nel caso in cui un prodotto medicinale che alteri i livelli di potassio sierico debba essere necessariamente somministrato in combinazione con il valsartan, si consiglia di monitorare i livelli plasmatici di potassio.

Cautela necessaria in caso di assunzione concomitante

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), inclusi inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/giorno e FANS non selettivi.

L'assunzione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può determinare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo. Inoltre, l'assunzione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può incrementare il rischio di peggioramento della funzione renale e determinare un aumento del potassio sierico. Pertanto, si raccomanda di controllare la funzione renale all'inizio della terapia e verificare che il paziente sia adeguatamente idratato.

Altre interazioni

Negli studi condotti per valutare l'interazione di valsartan con altri farmaci, non sono emerse interazioni clinicamente significative tra il valsartan e le seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti ipertesi, in cui le anomalie renali sono comuni, si raccomanda di usare cautela in caso di assunzione concomitante di valsartan ed altre sostanze che inibiscono il sistema renina- angiotensina- aldosterone e che potrebbero determinare un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. La funzione renale ed il potassio sierico devono essere regolarmente monitorati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'assunzione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandata nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'assunzione degli AIIRA è controindicata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le prove epidemiologiche relative al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli inibitori ACE durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; tuttavia, non si può escludere un aumento del rischio, seppur modesto. Benché non vi siano dati epidemiologici controllati in merito ai rischi associati agli AIIRA, questa classe di farmaci può comportare rischi di questo tipo. Le pazienti che pianificano una gravidanza, a meno che la terapia a base di farmaci AIIRA non sia considerata essenziale, dovrebbero passare ad altri farmaci anti-ipertensivi che abbiano un profilo di sicurezza confermato per l'utilizzo in gravidanza. Se viene accertato uno stato di gravidanza, i farmaci AIIRA devono essere immediatamente sospesi ed, eventualmente, sostituiti con terapie alternative.

E' noto che l'esposizione agli AIIRA durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza induce fetotossicità umana (diminuzione della funzione renale, oligoidramnio, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, ipercalemia); vedere anche il paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza".

In caso di esposizione agli AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda di effettuare un'ecografia della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto dei farmaci AIIRA devono essere tenuti sotto osservazione per escludere ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Dal momento che non vi sono informazioni disponibili in merito all'assunzione di valsartan durante l'allattamento, Valsartan Dr. Reddy's non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a farmaci alternativi il cui profilo di sicurezza sia confermato per l'utilizzo durante l'allattamento soprattutto di neonati o prematuri.

Fertilità

Non è stato riscontrato alcun effetto avverso sulla capacità riproduttiva dei ratti (maschi e femmine) con dosi orali fino a 200 mg/kg/giorno. Tale dose è sei volte superiore a quella massima raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli si basano su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg di peso).

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

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, è bene tenere presente che il farmaco può occasionalmente provocare capogiri e astenia.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito degli studi clinici controllati condotti nei pazienti ipertesi, l'incidenza complessiva di reazioni avverse è risultata simile al placebo ed in linea con la farmacologia del valsartan. L'incidenza di reazioni avverse non è risultata essere correlata alla dose o alla durata del trattamento, né tantomeno associata al sesso, all'età o all'etnia.

Di seguito si elencano, suddivise per apparato, le reazioni avverse riportate nell'ambito degli studi clinici, dell'esperienza post-commercializzazione e dalle analisi di laboratorio.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza (le più frequenti sono indicate per prime), sulla base della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), inclusi casi isolati. All'interno di ogni fascia di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile calcolare la frequenza di tutte le reazioni avverse riportate nell'ambito dell'esperienza post-commercializzazione e delle analisi di laboratorio, e pertanto tali frequenze sono indicate come "non nota".

•Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota

Calo dei livelli di emoglobina e dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota

Ipersensibilità, inclusa la malattia da siero

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota Aumento del potassio sierico

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 Aumento dei valori della funzione epatica, incluso l'aumento della bilirubina sierica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota Angioedema, rash, prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota Mialgia

Patologie renali e urinarie

Non nota Insufficienza e disfunzione renale, aumento della creatinina sierica

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Affaticamento

Popolazione pediatrica

Ipertensione

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

Aumento dei valori relativi alla funzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune

Angioedema

Non nota

Rash, prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota

Mialgia

Patologie renali e urinarie

Comune

Insufficienza e disfunzione renale

Non comune

Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica

Non nota

Aumento dell'azoto ureico ematico

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune

Astenia, affaticamento

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di Valsartan Dr. Reddy's può determinare una significativa ipotensione che a sua volta può generare 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 fondamentale importanza.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere collocato in posizione supina e poi sottoposto a correzione del volume ematico.

Il valsartan è difficilmente eliminabile con l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è un antagonista specifico, potente e selettivo, attivo per via orale, del recettore dell'angiotensina II (Ang II). Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, da cui dipendono le attività note dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II conseguente al blocco del recettore AT₁ indotto dal valsartan può stimolare il recettore AT₂ non bloccato, il che sembra controbilanciare l'effetto del recettore AT₁. Valsartan non mostra un'attività parzialmente agonista a livello del recettore AT₁ e la sua affinità per il recettore AT₁ è molto più elevata (circa 20.000 volte) della sua affinità per il recettore AT₂. Valsartan non sembra legarsi né bloccare altri recettori ormonali o canali ionici importanti ai fini dell'equilibrio cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (detto anche chininasi II) che converte Ang I in Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non vi sono effetti sull'ACE, né tantomeno alcun potenziamento della bradichinina o della sostanza P, gli antagonisti dell'angiotensina II sono raramente associati alla comparsa di tosse. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche in cui il valsartan è stato confrontato con un inibitore dell'ACE, l'incidenza di tosse secca era significativamente inferiore ($P < 0,05$) nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un inibitore dell'ACE (2,6 % rispetto al 7,9 % rispettivamente). In una sperimentazione clinica condotta tra pazienti con un'anamnesi di tosse secca durante la terapia a base di inibitori dell'ACE, il 19,5 % dei soggetti dello studio che hanno assunto valsartan ed il 19,0 % di quelli che hanno assunto un diuretico tiazidico hanno manifestato tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un inibitore dell'ACE ($P < 0,05$).

Ipertensione

La somministrazione delle compresse di Valsartan nei pazienti ipertesi determina una riduzione della pressione senza alterazione delle pulsazioni.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una singola dose orale, l'effetto anti-ipertensivo comincia a manifestarsi entro due ore, mentre il picco massimo di riduzione della pressione si raggiunge entro 4-6 ore. L'effetto anti-ipertensivo persiste per 24 ore dalla somministrazione. Con la somministrazione continuativa, l'effetto anti-ipertensivo persistente si ottiene entro due settimane e gli effetti massimi entro 4 settimane, effetti che permangono con la terapia a lungo termine. La combinazione con l'idroclorotiazide consente di ottenere un'addizionale e significativa riduzione della pressione.

La sospensione repentina delle compresse di Valsartan non è stata associata ad ipertensione di rimbalzo o altri eventi clinici avversi.

Il valsartan, nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, è stato associato ad una riduzione dell'escrezione urinaria di albumina. Nell'ambito dello studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) è stata valutata la riduzione dell'escrezione urinaria di albumina con il valsartan (80-160 mg/ una volta al giorno) rispetto all'amlodipina (5-10 mg/una volta al giorno), in 332 pazienti con diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 uomini) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione normale o alta e funzione renale normale (creatinina ematica <120 µmol/l). Dopo 24 settimane di terapia, si è riscontrata una riduzione dell'escrezione urinaria di albumina ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; IC 95% da -40,4 a -19,1) con il valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; IC 95%: da -5,6 a 14,9) con l'amlodipina, a fronte di percentuali simili di riduzione della pressione sanguigna nei due gruppi.

In un altro studio è stata esaminata l'efficacia del valsartan in termini di riduzione dell'escrezione urinaria di albumina in 391 pazienti ipertesi (BP=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzione renale normale (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad una di 3 dosi di valsartan (160, 320 e 640 mg/una volta al giorno) e trattati per 30 settimane. Lo scopo dello studio era la definizione della dose ottimale di valsartan per la riduzione dell'escrezione urinaria di albumina nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, si è registrata una significativa riduzione percentuale dell'escrezione urinaria di albumina, pari al 36% dal basale con valsartan 160 mg (IC 95%: dal 22 al 47%) e del 44% con valsartan 320 mg (IC 95%: dal 31 al 54%). Pertanto, l'assunzione di 160-320 mg di valsartan determina una riduzione clinicamente significativa dell'escrezione urinaria di albumina nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Recente infarto miocardico

La sperimentazione "VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial" (VALIANT) consisteva in uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco condotto in 14.703 pazienti con infarto miocardico acuto e segni, sintomi o prove radiologiche di insufficienza cardiaca congestizia e/o disfunzione sistolica ventricolare (sulla base di una frazione di eiezione $\leq 40\%$ secondo la ventricolografia a radionuclidi o $\leq 35\%$ secondo l'ecocardiografia o l'angiografia ventricolare con mezzo di contrasto). I pazienti sono stati randomizzati dopo un periodo compreso tra 12 ore e 10 giorni dalla comparsa dei sintomi di infarto miocardico, al valsartan, al captopril o alla combinazione di entrambi. La durata media della terapia è stata di due anni. L'endpoint primario era la mortalità per tutte le cause.

Valsartan si è dimostrato efficace quanto il captopril in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause in seguito a infarto miocardico. La percentuale di mortalità per tutte le cause è risultata simile nel gruppo del valsartan (19,9 %), del captopril (19,5 %) e del valsartan+captopril (19,3 %). La combinazione di valsartan e captopril non ha aggiunto ulteriori benefici rispetto al captopril in monoterapia. Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril in termini di mortalità per tutte le cause sulla base dell'età, del sesso, della razza, delle terapie basali o della malattia di base. Inoltre, il valsartan si è dimostrato efficace anche nel prolungamento del tempo alla morte per cause cardiovascolari e nella riduzione della stessa, nel ricovero per insufficienza cardiaca,

nell'infarto miocardico ricorrente, nell'arresto cardiaco seguito da rianimazione e nell'ictus non fatale (endpoint composito secondario).

Il profilo di sicurezza del valsartan è rimasto costante nel decorso clinico dei pazienti trattati dopo un infarto miocardico. Per quanto concerne la funzione renale, si è osservato il 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. L'1,1% dei pazienti trattati con valsartan ha interrotto la terapia a causa di vari tipi di disfunzione renale, rispetto all'1,3% dei pazienti che hanno assunto valsartan+captopril e allo 0,8% dei pazienti del gruppo del captopril. La valutazione dei pazienti che hanno subito un infarto miocardico dovrebbe sempre includere un controllo della funzione renale.

Non si sono riscontrate differenze in termini di mortalità per tutte le cause o di mortalità o morbilità per cause cardiovascolari quando i betabloccanti sono stati somministrati in concomitanza con la combinazione di valsartan + captopril, con valsartan in monoterapia o con captopril in monoterapia. Indipendentemente dalla terapia, la mortalità era inferiore nel gruppo dei pazienti trattati con un beta-bloccante, il che conferma il già noto effetto positivo dei betabloccanti.

Insufficienza cardiaca

La sperimentazione clinica Val-HeFT era uno studio randomizzato, controllato, multinazionale in cui il valsartan è stato confrontato con il placebo ai fini di valutare la mortalità e la morbilità in 5.010 pazienti con insufficienza cardiaca che assumevano la terapia normale, appartenenti alla classe II (62%), alla classe III (36%) e alla classe IV (2%) NYHA (New York Heart Association), con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) <40% e diametro interno diastolico del ventricolo sinistro (LVIDD) >2,9 cm/m². La terapia al basale includeva inibitori dell'ACE (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up era di circa due anni. La dose media giornaliera del valsartan nello studio Val-HeFT era di 254 mg. La sperimentazione aveva due endpoint primari: la mortalità per tutte le cause (tempo alla morte) e la mortalità e la morbilità composita per insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come morte, morte improvvisa con rianimazione, ricovero per insufficienza cardiaca o somministrazione endovenosa di agenti inotropici o vasodilatatori per almeno quattro ore senza ricovero ospedaliero.

La mortalità per tutte le cause è risultata simile (p=NS) nel gruppo del valsartan (19,7%) e del placebo (19,4%). Il beneficio principale era una riduzione del 27,5% (IC 95%: da 17 a 37%) del rischio relativo al tempo fino al primo ricovero per insufficienza cardiaca (13,9% rispetto a 18,5%). Nei pazienti che hanno assunto la triplice combinazione di un inibitore ACE, un beta-bloccante e il valsartan, si sono riportati risultati migliori per il placebo (mortalità e morbilità composita pari al 21,9% nel placebo rispetto al 25,4% nel gruppo del valsartan).

In un sottogruppo di pazienti che non assumevano un inibitore ACE (n=366), i vantaggi in termini di morbilità si sono rivelati superiori. In questo sottogruppo, si è registrata una significativa diminuzione della mortalità per tutte le cause con il valsartan rispetto al placebo, pari al 33% (IC 95%: da -6% a 58%) (17,3% del valsartan rispetto a 27,1% del placebo) e si è registrata una significativa riduzione anche del rischio di mortalità e morbilità composita, pari al 44% (24,9% del valsartan rispetto al 42,5% del placebo).

Nei pazienti che hanno assunto un inibitore dell'ACE senza un beta-bloccante, la mortalità per tutte le cause è risultata simile (p=NS) nel gruppo del valsartan (21,8%) e del placebo (22,5%). Si è registrata una significativa riduzione del rischio di mortalità e morbilità composita pari al 18,3% (IC 95%: dall'8% al 28%) con il valsartan rispetto al placebo (31,0% rispetto al 36,3%).

Nell'ambito della popolazione complessiva dello studio Val-HeFT, si sono riportati significativi miglioramenti in termini di classificazione NYHA, segni e sintomi di insufficienza cardiaca,

inclusa dispnea, affaticamento, edema e rantoli nel gruppo del valsartan rispetto al placebo. Inoltre, nei pazienti trattati con valsartan si è riportata una migliore qualità della vita, valutata secondo un cambiamento del punteggio della scala Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life dal basale all'endpoint rispetto al placebo. Si è registrato un aumento significativo della frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan ed una riduzione significativa dell'LVIDD dal basale all'endpoint rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

Ipertensione

L'effetto anti-ipertensivo del valsartan è stato valutato nell'ambito di quattro sperimentazioni cliniche, randomizzate, in doppio cieco, condotte in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni e in 165 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 6 anni. Le condizioni patologiche di base che potenzialmente contribuivano all'ipertensione nei bambini oggetto dello studio erano disturbi renali e urinari e obesità.

Esperienza clinica nei bambini dai 6 anni in su

In una sperimentazione clinica a cui hanno partecipato 261 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa tra i 6 e i 16 anni, i soggetti che pesavano <35 kg hanno assunto giornalmente compresse di valsartan da 10, 40 o 80 (dose bassa, media e elevata), mentre quelli di peso ≥ 35 kg hanno assunto giornalmente compresse da 20, 80 e 160 mg di valsartan (dose bassa, media e elevata). Dopo 2 settimane, il valsartan è stato associato ad una riduzione della pressione sistolica e diastolica, in misura dipendente dalla dose. Complessivamente, i tre livelli di dosaggio del valsartan (dose bassa, media e elevata) hanno determinato una riduzione significativa della pressione sistolica di 8, 10 e 12 mm Hg dal basale, rispettivamente. Successivamente, i pazienti sono stati nuovamente randomizzati per continuare con la stessa dose di valsartan o per passare al placebo. Nei pazienti che hanno continuato ad assumere la dose media e elevata di valsartan, la pressione sistolica misurata subito prima dell'assunzione del farmaco era inferiore di -4 e -7 mm Hg rispetto ai pazienti del gruppo placebo. Nei pazienti che hanno assunto la dose bassa di valsartan, la pressione sistolica misurata subito prima dell'assunzione del farmaco è risultata simile a quella dei pazienti nel gruppo placebo. Complessivamente, l'effetto anti-ipertensivo dipendente dalla dose del valsartan era simile in tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico condotto su 300 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra i 6 e i 18 anni, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati all'assunzione delle compresse di valsartan o enalapril per 12 settimane. Ai bambini di peso ≥ 18 kg e <35 kg è stato somministrato valsartan 80 mg o enalapril 10 mg; a quelli di peso ≥ 35 kg e <80 kg è stato somministrato valsartan 160 mg o enalapril 20 mg, a quelli di peso ≥ 80 kg è stato somministrato valsartan 320 mg o enalapril 40 mg. La riduzione della pressione sistolica è risultata simile nei pazienti che hanno assunto valsartan (15 mmHg) e enalapril (14 mmHg) (valore-p di non-inferiorità < 0,0001). I risultati relativi alla pressione diastolica erano in linea, con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg con il valsartan e l'enalapril, rispettivamente.

Esperienza clinica nei bambini con meno di 6 anni di età

Sono state condotte due sperimentazioni cliniche in pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni, a cui hanno partecipato rispettivamente 90 e 75 soggetti. Non sono stati reclutati bambini al di sotto di un anno di età. Nel primo studio, l'efficacia del valsartan è stata confermata rispetto al placebo, ma non è stato possibile confermare una risposta dipendente dalla dose. Nel secondo studio, dosaggi più elevati di valsartan sono stati associati a riduzioni più marcate della pressione, ma la tendenza

della risposta dipendente dalla dose non ha raggiunto una significatività statistica e la differenza tra il gruppo che ha assunto il farmaco e quello che ha assunto il placebo non era significativa. Alla luce di tali incongruenze, il valsartan non è raccomandato in questa fascia di età (vedere paragrafo 4.8).

L'Agenzia Europea del Farmaco ha rinunciato al proprio obbligo di presentare i risultati degli studi a cui sono state sottoposte le compresse di valsartan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con insufficienza cardiaca e insufficienza cardiaca dopo recente infarto miocardico. Per le informazioni sull'utilizzo pediatrico, si prega di consultare il paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo la somministrazione per via orale del valsartan in monoterapia, le concentrazioni plasmatiche massime di valsartan si raggiungono in 2–4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata in base all'area sotto la curva concentrazione/tempo, AUC) al valsartan di circa il 40% e le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di circa il 50%, anche se dopo 8 ore dall'assunzione, le concentrazioni plasmatiche di valsartan sono simili tra i pazienti che hanno mangiato e quelli a digiuno. Pertanto, questa diminuzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico ed il valsartan può essere assunto lontano o durante i pasti, indifferentemente.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione allo stato stazionario del valsartan dopo la somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, il che indica che il valsartan non si diffonde estensivamente nei tessuti. Il valsartan si lega altamente alle proteine sieriche (94–97%), soprattutto l'albumina sierica.

Biotrasformazione:

Il valsartan non subisce un'elevata biotrasformazione, in quanto solo il 20% della dose somministrata viene recuperata sotto forma di metabolita. Sono state riscontrate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 20% dell'AUC del valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione:

Il valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha} < 1$ ora e $t_{1/2\beta}$ circa 9 ore). Il valsartan viene eliminato soprattutto per via biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e per via renale nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente sotto forma di farmaco immodificato. Con la somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica del valsartan è di circa 2 l/ora, mentre la clearance renale è di 0,62 l/ora (circa il 30% della clearance totale). L'emivita del valsartan è di 6 ore.

Pazienti con insufficienza cardiaca:

Il tempo medio alle concentrazioni massime e l'emivita di eliminazione del valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili ai valori osservati nei volontari sani. I valori AUC e C_{max} del valsartan sono quasi proporzionali all'aumento del dosaggio, nell'intervallo clinico di dosaggio (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore medio di accumulo è di circa 1,7. La clearance apparente del valsartan dopo la somministrazione per via orale è di circa 4,5 l/ora. L'età non incide sulla clearance apparente dei pazienti con insufficienza cardiaca.

Popolazioni speciali

Anziani

E' stata osservata un'esposizione sistemica al valsartan in qualche misura più elevata in alcuni soggetti anziani rispetto ai pazienti giovani; tuttavia, non è stata dimostrata alcuna significatività statistica a tale proposito.

Compromissione della funzione renale

Come previsto per un composto in cui la clearance renale conta solo per il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzione renale e l'esposizione sistemica al valsartan. Pertanto, non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Allo stato attuale, non vi sono esperienze sulla sicurezza del farmaco nei pazienti con una clearance della creatinina <10 ml/min e nei pazienti dializzati, pertanto il valsartan deve essere somministrato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Il valsartan è altamente legato alle proteine plasmatiche e viene difficilmente eliminato con la dialisi.

Insufficienza epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene eliminata per via biliare, principalmente sotto forma di farmaco immodificato. Il valsartan non subisce biotrasformazioni di rilievo. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata è stato riscontrato un raddoppio dell'esposizione (AUC) rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, non è stata osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan ed il grado di disfunzione epatica. Il valsartan non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Nell'ambito di uno studio a cui hanno preso parte 26 pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 1 e 16 anni) che hanno assunto una singola dose di una soluzione di valsartan (media: da 0,9 a 2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/ora/kg) del valsartan è risultata simile nell'ambito della fascia di età da 1 a 16 anni e simile anche a quella degli adulti che hanno assunto la stessa formulazione.

Compromissione della funzione renale

L'utilizzo nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stato studiato e pertanto il valsartan non è raccomandato in questi soggetti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina >30 ml/min. Si raccomanda di monitorare attentamente la funzione renale ed il potassio sierico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti, le dosi tossiche (600 mg/kg/giorno) per la femmina gravida durante gli ultimi giorni di gestazione e la lattazione erano associate ad una minore sopravvivenza, ad un minore aumento di peso e a ritardi nello sviluppo (distacco del padiglione e apertura del canale auricolare) dei piccoli (vedere paragrafo 4.6). Queste dosi somministrate ai ratti (600 mg/kg/giorno) corrispondono a circa 18 volte la dose massima raccomandata nei pazienti umani su base mg/m^2

(calcoli basati su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Negli studi di sicurezza non clinici, elevate dosi di valsartan (da 200 a mg/kg peso corporeo) hanno determinato nei ratti una riduzione dei parametri emocromocitometrici (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e indicazioni di alterazioni dell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica e iperplasia tubulare renale e, nei maschi, basofilia). Queste dosi somministrate ai ratti (200 e 600 mg/kg/giorno) corrispondono a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nei pazienti umani su base mg/m² (calcoli basati su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Nella marmosetta, gli stessi dosaggi hanno determinato alterazioni simili ma più gravi, soprattutto a carico del rene, in cui si è sviluppata nefropatia con aumento dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule giustaglomerulari renali. Tutte le alterazioni sono state considerate causa dell'azione farmacologica del valsartan che determina ipotensione a lungo termine, soprattutto nella marmosetta. Per quanto concerne le dosi terapeutiche nelle persone, non sembrerebbe che l'ipertrofia delle cellule giustaglomerulari renali abbia una qualche rilevanza.

Popolazione pediatrica

La somministrazione orale giornaliera di valsartan nei ratti neonatali/giovani (dal settimo al settantesimo giorno di vita) con dosi di 1 mg/kg/giorno (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno sulla base di un'esposizione sistemica) ha provocato un danno renale persistente e irreversibile. I suddetti effetti rappresentano l'effetto farmacologico previsto degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti dell'angiotensina II di tipo 1; tali effetti si osservano se i ratti vengono trattati nei primi 13 giorni di vita. Tale periodo coincide con 36 settimane di gestazione negli esseri umani, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento. Gli animali che hanno preso parte allo studio del valsartan nei ratti giovani hanno ricevuto il farmaco fino al giorno 70 e non si possono escludere effetti sulla maturazione renale (4-6 settimane post-natali). La maturazione della funzione renale è un processo che, negli esseri umani, si svolge nel primo anno di vita. Di conseguenza, non si può escludere una rilevanza clinica nei bambini <1 anno di età, mentre i dati preclinici non indicano alcun rischio per la sicurezza dei bambini di più di un anno di età.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Crospovidone tipo-A
Povidone (PVP-K 30)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ipromellosa 6cP (E464)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto dei 30°C. Conservare nel confezionamento originale

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in alluminio-PVC/alluminio/OPA in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dr. Reddy's s.r.l., via F. Wittgens 3, 20123 Milano (Italia).

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

160 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA – 040230171
160 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - 040230183
160 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - 040230195
160 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - 040230207
160 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - 040230219
160 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - 040230221
160 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - 040230233
160 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - 040230245

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29/12/2011

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

-

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Dr. Reddy's compresse rivestite con film da 320 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse rivestite da 320 mg. Contiene inoltre 114,00 mg di lattosio monoidrato

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresa rivestita con film, ovale di colore marrone chiaro, con impresso "V" "320" da un lato ed una linea di frattura, dall'altro.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

La dose raccomandata delle compresse di valsartan è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto anti-ipertensivo si raggiunge entro due settimane e l'effetto massimo entro quattro. La dose può essere aumentata a 160 mg e ad un massimo di 320 mg nei pazienti in cui la pressione non è adeguatamente sotto controllo.

Le compresse di valsartan possono essere somministrate in concomitanza con altri farmaci per l'ipertensione. In questi pazienti, l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide riduce ulteriormente la pressione.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Valsartan Dr. Reddy's è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare grave e nei soggetti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi, la dose di valsartan non dovrebbe superare 80 mg.

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

Bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini che pesano meno di 35 kg e di 80 mg una volta al giorno per i bambini di oltre 35 kg di peso. La dose deve essere aggiustata a seconda della risposta in termini di pressione sanguigna. Per le dosi massime studiate nelle sperimentazioni cliniche, si prega di consultare la seguente tabella.

Dosaggi più elevati di quelli riportati non sono stati studiati e pertanto non sono raccomandati.

Peso	Dose massima studiata nelle sperimentazioni cliniche
≥18 kg <35 kg	80 mg
≥35 kg <80 kg	160 mg
≥80 kg ≤160 kg	320 mg

Bambini al di sotto dei 6 anni di età

I dati disponibili sono illustrati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di Valsartan Dr. Reddy's nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni non è stata valutata.

Utilizzo nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni con insufficienza renale

Poiché l'utilizzo del farmaco nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stato studiato, il valsartan non è raccomandato in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzione renale ed il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

Come negli adulti, Valsartan Dr. Reddy's è controindicato nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei soggetti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'esperienza clinica con Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata è limitata e pertanto in questi pazienti, la dose di valsartan non deve eccedere 80 mg.

Insufficienza cardiaca e recente infarto miocardico nei bambini

Le compresse di valsartan non sono raccomandate nel trattamento dell'insufficienza cardiaca o dell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni, in quanto i dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia non sono sufficienti.

Modalità di somministrazione

Valsartan Dr. Reddy's deve essere assunto con acqua e indipendentemente dai pasti.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Grave insufficienza epatica, 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

Ipercalemia

L'assunzione concomitante con integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc) non è raccomandata. I livelli di potassio devono essere eventualmente monitorati.

Pazienti con deplezione di sodio e/o del volume

Nei soggetti con grave deplezione di sodio e/o deplezione del volume, come i pazienti che assumono elevati dosaggi di diuretici, può insorgere, in rari casi, ipotensione sintomatica dopo l'assunzione di Valsartan Dr. Reddy's. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere trattata prima di somministrare Valsartan Dr. Reddy's, per esempio riducendo il dosaggio dei diuretici.

Stenosi dell'arteria renale

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi in monorene, la sicurezza delle compresse di valsartan non è stata confermata.

La somministrazione a breve termine di Valsartan Dr. Reddy's a dodici pazienti con ipertensione renovascolare secondaria a stenosi unilaterale dell'arteria renale non ha comportato significativi cambiamenti in termini di emodinamica renale, creatinina sierica o azoto ureico ematico. Tuttavia, altri agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina possono determinare un incremento dell'urea ematica e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi renale unilaterale; pertanto, si raccomanda di monitorare la funzione renale nei soggetti che assumono valsartan.

Trapianto del rene

Allo stato attuale, non vi sono esperienze sulla sicurezza di Valsartan Dr. Reddy's nei pazienti che hanno subito di recente un trapianto del rene.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo non devono assumere Valsartan Dr. Reddy's dal momento che il loro sistema renina-angiotensina non è attivo.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con tutti gli altri vasodilatatori, occorre usare una speciale cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Compromissione della funzione renale

Allo stato attuale non vi sono dati sulla sicurezza del farmaco nei pazienti con una clearance della creatinina <10 ml/min e nei pazienti dializzati, quindi il valsartan deve essere somministrato con cautela in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con una clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi, Valsartan Dr. Reddy's deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Gravidanza

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non devono essere assunti in gravidanza. Le pazienti che pianificano una gravidanza, a meno che la terapia a base di farmaci AIIRA non sia considerata essenziale, dovrebbero passare ad altri farmaci anti-ipertensivi che abbiano un profilo di sicurezza confermato per l'utilizzo in gravidanza. Se viene accertato uno stato di gravidanza, i farmaci AIIRA devono essere immediatamente sospesi ed, eventualmente, sostituiti con terapie alternative (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina

Nei pazienti la cui funzione renale potrebbe dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (per esempio i soggetti con insufficienza cardiaca congestizia grave), l'assunzione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata associata a oliguria e/o azotemia progressiva e, in rari casi, ad insufficienza renale acuta e/o morte. Poiché il valsartan è un antagonista dell'angiotensina II, non si può escludere che l'assunzione di Diovan sia associata a compromissione della funzione renale.

Popolazione pediatrica

Compromissione della funzione renale

La somministrazione nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stata studiata, pertanto il valsartan non è raccomandato in tali pazienti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzione renale ed il potassio sierico devono essere attentamente monitorati durante la terapia di valsartan, soprattutto in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che potrebbero compromettere la funzione renale.

Compromissione della funzione epatica

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

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Assunzione concomitante non raccomandata

Litio

Sono stati riportati casi di aumento, reversibile, delle concentrazioni sieriche di litio ed anche casi di tossicità durante l'assunzione concomitante di inibitori ACE. Viste le scarse esperienze con l'utilizzo concomitante di valsartan e litio, questa combinazione non è raccomandata. Ove l'assunzione di tale combinazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare attentamente i livelli sierici di litio.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o

altri agenti che potrebbero aumentare i livelli di potassio

Nel caso in cui l'assunzione di un prodotto medicinale che agisce sui livelli di potassio sia considerata necessaria in concomitanza con il valsartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio.

Cautela necessaria in caso di assunzione concomitante

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), inclusi inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/giorno e FANS non selettivi.

L'assunzione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può determinare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo. Inoltre, l'assunzione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può incrementare il rischio di peggioramento della funzione renale e determinare un aumento del potassio sierico. Pertanto, si raccomanda di controllare la funzione renale all'inizio della terapia e verificare che il paziente sia adeguatamente idratato.

Altre interazioni

Negli studi condotti per valutare l'interazione di valsartan con altri farmaci, non sono emerse interazioni clinicamente significative tra il valsartan e le seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti ipertesi, in cui le anomalie renali sono comuni, si raccomanda di usare cautela in caso di assunzione concomitante di valsartan ed altre sostanze che inibiscono il sistema renina- angiotensina- aldosterone e che potrebbero determinare un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. La funzione renale ed il potassio sierico devono essere regolarmente monitorati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'assunzione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandata nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'assunzione degli AIIRA è controindicata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le prove epidemiologiche relative al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli inibitori ACE durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; tuttavia, non si può escludere un aumento del rischio, seppur modesto. Benché non vi siano dati epidemiologici controllati in merito ai rischi associati agli AIIRA, questa classe di farmaci può comportare rischi di questo tipo. Le pazienti che pianificano una gravidanza, a meno che la terapia a base di farmaci AIIRA non sia considerata essenziale, dovrebbero passare ad altri farmaci anti-ipertensivi che abbiano un profilo di sicurezza confermato per l'utilizzo in gravidanza. Se viene accertato uno stato di gravidanza, i farmaci AIIRA devono essere immediatamente sospesi ed, eventualmente, sostituiti con terapie alternative.

E' noto che l'esposizione agli AIIRA durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza induce fetotossicità umana (riduzione della funzione renale, oligoidramnio, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, ipercalcemia); vedere anche il paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza".

In caso di esposizione agli AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda di effettuare un'ecografia della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto dei farmaci AIIRA devono essere tenuti sotto osservazione per escludere ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Dal momento che non vi sono informazioni disponibili in merito all'assunzione di valsartan durante l'allattamento, Valsartan Dr. Reddy's non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a farmaci alternativi il cui profilo di sicurezza sia confermato per l'utilizzo durante l'allattamento soprattutto di neonati o prematuri.

Fertilità

Non è stato riscontrato alcun effetto avverso sulla capacità riproduttiva dei ratti (maschi e femmine) con dosi orali fino a 200 mg/kg/giorno. Tale dose è sei volte superiore a quella massima raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli si basano su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg di peso).

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

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, è bene tenere presente che il farmaco può occasionalmente provocare capogiri e astenia.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito degli studi clinici controllati condotti nei pazienti ipertesi, l'incidenza complessiva di reazioni avverse è risultata simile al placebo ed in linea con la farmacologia del valsartan. L'incidenza di reazioni avverse non è risultata essere correlata alla dose o alla durata del trattamento, né tantomeno associata al sesso, all'età o all'etnia.

Di seguito si elencano, suddivise per apparato, le reazioni avverse riportate nell'ambito degli studi clinici, dell'esperienza post-commercializzazione e dalle analisi di laboratorio.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza (le più frequenti sono indicate per prime), sulla base della seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), inclusi casi isolati. All'interno di ogni fascia di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile calcolare la frequenza di tutte le reazioni avverse riportate nell'ambito dell'esperienza post-commercializzazione e delle analisi di laboratorio, e pertanto tali frequenze sono indicate come "non nota".

•Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota

Calo dei livelli di emoglobina e dell'ematocrito,
neutropenia, trombocitopenia

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 Aumento dei valori relativi alla funzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune Angioedema

Non nota Rash, prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota Mialgia

Patologie renali e urinarie

Comune Insufficienza e disfunzione renale

Non comune Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica

Non nota Aumento dell'azoto ureico ematico

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune Astenia, affaticamento

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di Valsartan Dr. Reddy's può determinare una significativa ipotensione che a sua volta può generare riduzione del livello di coscienza, collasso circolatorio e/o choc.

Trattamento

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

In caso di ipotensione, il paziente deve essere collocato in posizione supina e poi sottoposto a correzione del volume ematico.

Il valsartan è difficilmente eliminabile con l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppi farmacoterapeutici: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: C09CA03.

Valsartan è un antagonista specifico, potente e selettivo, attivo per via orale, del recettore dell'angiotensina II (Ang II). Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, da cui dipendono le attività note dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II conseguente al blocco del recettore AT₁ indotto dal valsartan può stimolare il recettore AT₂ non bloccato, il che sembra controbilanciare l'effetto del recettore AT₁. Valsartan non mostra un'attività parzialmente agonista a livello del recettore AT₁ e la sua affinità per il recettore AT₁ è molto più elevata (circa 20.000 volte) della sua affinità per il recettore AT₂. Valsartan non sembra legarsi né bloccare altri recettori ormonali o canali ionici importanti ai fini dell'equilibrio cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (detto anche chininasi II) che converte Ang I in Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non vi sono effetti sull'ACE, né tantomeno alcun potenziamento della bradichinina o della sostanza P, gli antagonisti dell'angiotensina II sono raramente associati alla comparsa di tosse. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche in cui il valsartan è stato confrontato con un inibitore dell'ACE, l'incidenza di tosse secca era significativamente inferiore ($P < 0,05$) nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un inibitore dell'ACE (2,6 % rispetto al 7,9 % rispettivamente). In una sperimentazione clinica condotta tra pazienti con un'anamnesi di tosse secca durante la terapia a base di inibitori dell'ACE, il 19,5 % dei soggetti dello studio che hanno assunto valsartan ed il 19,0 % di quelli che hanno assunto un diuretico tiazidico hanno manifestato tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un inibitore dell'ACE ($P < 0,05$).

Ipertensione

La somministrazione delle compresse di Valsartan nei pazienti ipertesi determina una riduzione della pressione senza alterazione delle pulsazioni.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una singola dose orale, l'effetto anti-ipertensivo comincia a manifestarsi entro due ore, mentre il picco massimo di riduzione della

pressione si raggiunge entro 4-6 ore. L'effetto anti-ipertensivo persiste per 24 ore dalla somministrazione. Con la somministrazione continuativa, l'effetto anti-ipertensivo persistente si ottiene entro due settimane e gli effetti massimi entro 4 settimane, effetti che permangono con la terapia a lungo termine. La combinazione con l'idroclorotiazide consente di ottenere un'addizionale e significativa riduzione della pressione.

La sospensione repentina delle compresse di Valsartan non è stata associata ad ipertensione di rimbalzo o altri eventi clinici avversi.

Il valsartan, nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, è stato associato ad una riduzione dell'escrezione urinaria di albumina. Nell'ambito dello studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) è stata valutata la riduzione dell'escrezione urinaria di albumina con il valsartan (80-160 mg/ una volta al giorno) rispetto all'amlodipina (5-10 mg/una volta al giorno), in 332 pazienti con diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 uomini) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione normale o alta e funzione renale normale (creatinina ematica <120 µmol/l). Dopo 24 settimane di terapia, si è riscontrata una riduzione dell'escrezione urinaria di albumina ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; IC 95% da -40,4 a -19,1) con il valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; IC 95%: da -5,6 a 14,9) con l'amlodipina, a fronte di percentuali simili di riduzione della pressione sanguigna nei due gruppi.

In un altro studio è stata esaminata l'efficacia del valsartan in termini di riduzione dell'escrezione urinaria di albumina in 391 pazienti ipertesi (BP=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzione renale normale (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad una di 3 dosi di valsartan (160, 320 e 640 mg/una volta al giorno) e trattati per 30 settimane. Lo scopo dello studio era la definizione della dose ottimale di valsartan per la riduzione dell'escrezione urinaria di albumina nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, si è registrata una significativa riduzione percentuale dell'escrezione urinaria di albumina, pari al 36% dal basale con valsartan 160 mg (IC 95%: dal 22 al 47%) e del 44% con valsartan 320 mg (IC 95%: dal 31 al 54%). Pertanto, l'assunzione di 160-320 mg di valsartan determina una riduzione clinicamente significativa dell'escrezione urinaria di albumina nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Popolazione pediatrica

Ipertensione

L'effetto anti-ipertensivo del valsartan è stato valutato nell'ambito di quattro sperimentazioni cliniche, randomizzate, in doppio cieco, condotte in 561 pazienti pediatriche di età compresa tra i 6 e i 18 anni e in 165 pazienti pediatriche di età compresa tra 1 e 6 anni. Le condizioni patologiche di base che potenzialmente contribuivano all'ipertensione nei bambini oggetto dello studio erano disturbi renali e urinari e obesità.

Esperienza clinica nei bambini dai 6 anni in su

In una sperimentazione clinica a cui hanno partecipato 261 pazienti pediatriche ipertesi, di età compresa tra i 6 e i 16 anni, i soggetti che pesavano <35 kg hanno assunto giornalmente compresse di valsartan da 10, 40 o 80 (dose bassa, media e elevata), mentre quelli di peso ≥ 35 kg hanno assunto giornalmente compresse da 20, 80 e 160 mg di valsartan (dose bassa, media e elevata). Dopo 2 settimane, il valsartan è stato associato ad una riduzione della pressione sistolica e diastolica, in misura dipendente dalla dose. Complessivamente, i tre livelli di dosaggio del valsartan (dose bassa, media e elevata) hanno determinato una riduzione significativa della pressione sistolica di 8, 10 e 12 mm Hg dal basale, rispettivamente. Successivamente, i pazienti

sono stati nuovamente randomizzati per continuare con la stessa dose di valsartan o per passare al placebo. Nei pazienti che hanno continuato ad assumere la dose media e elevata di valsartan, la pressione sistolica misurata subito prima dell'assunzione del farmaco era inferiore di -4 e -7 mm Hg rispetto ai pazienti del gruppo placebo. Nei pazienti che hanno assunto la dose bassa di valsartan, la pressione sistolica misurata subito prima dell'assunzione del farmaco è risultata simile a quella dei pazienti nel gruppo placebo. Complessivamente, l'effetto anti-ipertensivo dipendente dalla dose del valsartan era simile in tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico condotto su 300 pazienti pediatriche ipertese di età compresa tra i 6 e i 18 anni, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati all'assunzione delle compresse di valsartan o enalapril per 12 settimane. Ai bambini di peso ≥ 18 kg e < 35 kg è stato somministrato valsartan 80 mg o enalapril 10 mg; a quelli di peso ≥ 35 kg e < 80 kg è stato somministrato valsartan 160 mg o enalapril 20 mg, a quelli di peso ≥ 80 kg è stato somministrato valsartan 320 mg o enalapril 40 mg. La riduzione della pressione sistolica è risultata simile nei pazienti che hanno assunto valsartan (15 mmHg) e enalapril (14 mmHg) (valore-p di non-inferiorità $< 0,0001$). I risultati relativi alla pressione diastolica erano in linea, con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg con il valsartan e l'enalapril, rispettivamente.

Esperienza clinica nei bambini con meno di 6 anni di età

Sono state condotte due sperimentazioni cliniche in pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni, a cui hanno partecipato rispettivamente 90 e 75 soggetti. Non sono stati reclutati bambini al di sotto di un anno di età. Nel primo studio, l'efficacia del valsartan è stata confermata rispetto al placebo, ma non è stato possibile confermare una risposta dipendente dalla dose. Nel secondo studio, dosaggi più elevati di valsartan sono stati associati a riduzioni più marcate della pressione, ma la tendenza della risposta dipendente dalla dose non ha raggiunto una significatività statistica e la differenza tra il gruppo che ha assunto il farmaco e quello che ha assunto il placebo non era significativa. Alla luce di tali incongruenze, il valsartan non è raccomandato in questa fascia di età (vedere paragrafo 4.8).

L'Agenzia Europea del Farmaco ha rinunciato al proprio obbligo di presentare i risultati degli studi a cui sono state sottoposte le compresse di valsartan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con insufficienza cardiaca e insufficienza cardiaca dopo recente infarto miocardico. Per le informazioni sull'utilizzo pediatrico, si prega di consultare il paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo la somministrazione per via orale del valsartan in monoterapia, le concentrazioni plasmatiche massime di valsartan si raggiungono in 2–4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata in base all'area sotto la curva concentrazione/tempo, AUC) al valsartan di circa il 40% e le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di circa il 50%, anche se dopo 8 ore dall'assunzione, le concentrazioni plasmatiche di valsartan sono simili tra i pazienti che hanno mangiato e quelli a digiuno. Pertanto, questa diminuzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico ed il valsartan può essere assunto lontano o durante i pasti, indifferentemente.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione allo stato stazionario del valsartan dopo la somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, il che indica che il valsartan non si diffonde estensivamente nei tessuti. Il valsartan si lega strettamente alle proteine sieriche (94–97%), soprattutto l'albumina sierica.

Biotrasformazione:

Il valsartan non subisce un'elevata biotrasformazione, in quanto solo il 20% della dose somministrata viene recuperata sotto forma di metabolita. Sono state riscontrate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 20% dell'AUC del valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione:

Il valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha} < 1$ ora e $t_{1/2\beta}$ circa 9 ore). Il valsartan viene eliminato soprattutto per via biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e per via renale nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente sotto forma di farmaco immodificato. Con la somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica del valsartan è di circa 2 l/ora, mentre la clearance renale è di 0,62 l/ora (circa il 30% della clearance totale). L'emivita del valsartan è di 6 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

E' stata osservata un'esposizione sistemica al valsartan in qualche misura più elevata in alcuni soggetti anziani rispetto ai pazienti giovani; tuttavia, non è stata dimostrata alcuna significatività statistica a tale proposito.

Compromissione della funzione renale

Come previsto per un composto in cui la clearance renale conta solo per il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzione renale e l'esposizione sistemica al valsartan. Pertanto, non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con disfunzione renale (clearance della creatinina > 10 ml/min). Allo stato attuale, non vi sono esperienze sulla sicurezza del farmaco nei pazienti con una clearance della creatinina < 10 ml/min e nei pazienti dializzati, pertanto il valsartan deve essere somministrato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Il valsartan è altamente legato alle proteine plasmatiche e viene difficilmente eliminato con la dialisi.

Insufficienza epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene eliminata per via biliare, principalmente sotto forma di farmaco immodificato. Il valsartan non subisce biotrasformazioni di rilievo. Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata è stato riscontrato un raddoppio dell'esposizione (AUC) rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, non è stata osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan ed il grado di disfunzione epatica. Il valsartan non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Nell'ambito di uno studio a cui hanno preso parte 26 pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 1 e 16 anni) che hanno assunto una singola dose di una soluzione di valsartan (media: da 0,9 a 2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/ora/kg) del valsartan è risultata simile nell'ambito della fascia di età da 1 a 16 anni e simile anche a quella degli adulti che hanno assunto la stessa formulazione.

Compromissione della funzione renale

L'utilizzo nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina < 30 ml/min e nei pazienti pediatrici dializzati non è stato studiato e pertanto il valsartan non è raccomandato in questi soggetti. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina > 30 ml/min.

Si raccomanda di monitorare attentamente la funzione renale ed il potassio sierico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti, le dosi tossiche (600 mg/kg/giorno) per la femmina gravida durante gli ultimi giorni di gestazione e la lattazione erano associate ad una minore sopravvivenza, ad un minore aumento di peso e a ritardi nello sviluppo (distacco del padiglione e apertura del canale auricolare) dei piccoli (vedere paragrafo 4.6). Queste dosi somministrate ai ratti (600 mg/kg/giorno) corrispondono a circa 18 volte la dose massima raccomandata nei pazienti umani su base mg/m^2 (calcoli basati su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Negli studi di sicurezza non clinici, elevate dosi di valsartan (da 200 a mg/kg peso corporeo) hanno determinato nei ratti una riduzione dei parametri emocromocitometrici (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e indicazioni di alterazioni dell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica e iperplasia tubulare renale e, nei maschi, basofilia). Queste dosi somministrate ai ratti (200 e 600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{giorno}$) corrispondono a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nei pazienti umani su base mg/m^2 (calcoli basati su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

Nella marmosetta, gli stessi dosaggi hanno determinato alterazioni simili ma più gravi, soprattutto a carico del rene, in cui si è sviluppata nefropatia con aumento dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule giustaglomerulari renali. Tutte le alterazioni sono state considerate causa dell'azione farmacologica del valsartan che determina ipotensione a lungo termine, soprattutto nella marmosetta. Per quanto concerne le dosi terapeutiche nelle persone, non sembrerebbe che l'ipertrofia delle cellule giustaglomerulari renali abbia una qualche rilevanza.

Popolazione pediatrica

La somministrazione orale giornaliera di valsartan nei ratti neonatali/giovani (dal settimo al settantesimo giorno di vita) con dosi di 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{giorno}$ (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 $\text{mg}/\text{kg}/\text{giorno}$ sulla base di un'esposizione sistemica) ha provocato un danno renale persistente e irreversibile. I suddetti effetti rappresentano l'effetto farmacologico previsto degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti dell'angiotensina II di tipo 1; tali effetti si osservano se i ratti vengono trattati nei primi 13 giorni di vita. Tale periodo coincide con 36 settimane di gestazione negli esseri umani, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento. Gli animali che hanno preso parte allo studio del valsartan nei ratti giovani hanno ricevuto il farmaco fino al giorno 70 e non si possono escludere effetti sulla maturazione renale (4-6 settimane post-natali). La maturazione della funzione renale è un processo che, negli esseri umani, si svolge nel primo anno di vita. Di conseguenza, non si può escludere una rilevanza clinica nei bambini <1 anno di età, mentre i dati preclinici non indicano alcun rischio per la sicurezza dei bambini di più di un anno di età.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Crospovidone tipo-A
Povidone (PVP-K 30)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Biossido di titanio
Macrogol
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto dei 30°C. Conservare nel confezionamento originale

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in alluminio-PVC/alluminio/OPA in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le formulazioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dr. Reddy's s.r.l., via F. Wittgens 3, 20123 Milano (Italia).

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

320 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA –AIC:040230258

320 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - AIC:040230260

320 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230272

320 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230284
320 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230296
320 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA -AIC: 040230308
320 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA - AIC:040230310
320 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister Al-PVC/Al/OPA AIC:040230322

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29/12/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

-

Agenzia Italiana del Farmaco