

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan  
Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan  
Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan  
Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan


Eccipienti:


solo 80 mg: contiene 0,0112 mg di giallo tramonto (E110)  
solo 160 mg: contiene 0,112 mg di giallo tramonto (E110)  
solo 320mg: contiene 0,0426 mg di rosso allura (E129)


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


### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Valsartan Arrow 40 mg compresse rivestite con film sono compresse gialle, di forma ovale, rivestite con 'V' linea d'incisione 'S' su un lato e  sull'altro.  
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Valsartan Arrow 80 mg compresse rivestite con film sono compresse rosa, rotonde, convesse, rivestite con 'VS' su '80' su un lato e  sull'altro.

Valsartan Arrow 160 mg compresse rivestite con film sono compresse arancioni, di forma ovale, rivestite con 'VS 160' su un lato e  sull'altro.

Valsartan Arrow 320 mg compresse rivestite con film sono grigio-viola scuro, di forma ovale, rivestite con 'VS 320' su un lato e  sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**Solo il dosaggio da 40 mg:**

##### Iperensione

Trattamento dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 18 anni di età.

-

### Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica quando non possono essere usati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), o come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere usati i beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### **Solo i dosaggi da 80 mg e 160 mg:**

#### Iperensione

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

### Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica quando non possono essere usati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), o come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere usati i beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### **Solo il dosaggio da 320 mg:**

#### Iperensione

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

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

### *Posologia*

### **Solo il dosaggio da 40 mg:**

#### Insufficienza cardiaca

La dose iniziale raccomandata di valsartan è di 40 mg due volte al giorno. Un aumento graduale fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno deve essere effettuato ad intervalli di almeno due settimane fino alla dose più elevata, secondo la tollerabilità del paziente. Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose dei diuretici assunti in associazione. La dose giornaliera massima somministrata negli studi clinici è di 320 mg in dosi separate.

Valsartan può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, non è raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzione renale.

### **Dosaggi da 80 mg e 160 mg:**

#### Iperensione

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

Valsartan può essere somministrata con altri agenti antipertensivi. In questi pazienti, l'aggiunta di un diuretico quale l'idroclorotiazide diminuirà ulteriormente la pressione sanguigna.

### Insufficienza cardiaca

La dose iniziale raccomandata di valsartan è di 40 mg due volte al giorno. Un aumento graduale fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno deve essere effettuato ad intervalli di almeno due settimane fino alla dose più elevata, secondo la tollerabilità del paziente. Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose dei diuretici assunti in associazione. La dose giornaliera massima somministrata negli studi clinici è di 320 mg in dosi separate.

Valsartan può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, non è raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzione renale.

### **Dosaggio da 320 mg:**

#### Iperensione

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

Valsartan può essere somministrata con altri agenti antipertensivi. In questi pazienti, l'aggiunta di un diuretico quale l'idroclorotiazide diminuirà ulteriormente la pressione sanguigna.

#### Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

##### Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento di dose.

##### Compromissione renale

Nei pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min non è necessario alcun aggiustamento di dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### Compromissione epatica

Valsartan è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

##### Pazienti pediatrici

###### *Bambini e adolescenti tra i 6 e i 18 anni di età*

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini di peso inferiore ai 35 kg e 80 mg una volta al giorno per quelli di peso pari o superiore ai 35 kg. La dose deve essere aggiustata sulla base della risposta pressoria.

Per le dosi massime studiate negli studi clinici si prega di fare riferimento alla tabella sottostante.

Non sono state studiate dosi superiori a quelle elencate e pertanto non sono raccomandate.

| Peso:                           | Dosi massime studiate negli studi clinici |
|---------------------------------|---|
| Da $\geq$ 18 kg a <35 kg        | 80 mg                                     |
| da $\geq$ 35 kg a <80 kg        | 160 mg                                    |
| da $\geq$ 80 kg a $\leq$ 160 kg | 320 mg                                    |

###### *Bambini di età inferiore ai 6 anni di età:*

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

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

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato investigato, pertanto valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzione renale e il potassio sierico devono essere strettamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

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

#### Insufficienza cardiaca in età pediatrica

Valsartan non è raccomandato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca o del nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### **Tutti i dosaggi:**

#### Iperkaliemia

Non è raccomandato l'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale a contenuto di potassio o altre agenti che possono aumentare i livelli di potassio (eparina ecc.) Si deve eseguire un appropriato monitoraggio del potassio.

#### Funzione renale compromessa

Attualmente non c'è esperienza sulla sicurezza di impiego in pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min e in pazienti sottoposti a dialisi. Pertanto valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti. Nei pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min non è necessario alcun aggiustamento di dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione epatica

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

#### Pazienti con deplezione di sodio o di volume

In pazienti con grave deplezione di sodio e/o di volume, quali i pazienti trattati con dosi elevate di diuretici, in rari casi può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Valsartan Arrow. Prima di iniziare il trattamento con Valsartan Arrow, la deplezione di sodio e/o volume devono essere corrette, ad esempio riducendo la dose del diuretico.

#### Stenosi dell'arteria renale

Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego di Valsartan Arrow in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene solitario.

La somministrazione a breve termine di Valsartan Arrow a 12 pazienti con ipertensione renovascolare secondaria a stenosi dell'arteria renale unilaterale non ha indotto alcun significativo cambiamento nell'emodinamica renale, nella creatinina sierica o nella concentrazione dell'azoto ureico (BUN). Tuttavia altri agenti che influenzano il sistema renina-angiotensina possono aumentare la concentrazione dell'azoto ureico e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi dell'arteria renale unilaterale. Pertanto si raccomanda il monitoraggio della funzione renale quando questi pazienti vengono trattati con valsartan.

#### Trapianto di rene

Attualmente non c'è esperienza sulla sicurezza di impiego di Valsartan Arrow in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene.

#### Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan Arrow, poiché il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

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

Come con altri vasodilatatori, è indicata particolare cautela nei pazienti che soffrono di stenosi aortica o mitrale, o di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

#### Gravidanza

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

#### **Dosaggi da 40 mg, 80 mg e 160 mg:**

#### Insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca, la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e Valsartan Arrow non ha mostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Apparentemente questa associazione aumenta il rischio di eventi avversi e pertanto non è raccomandata.

Deve essere osservata cautela quando si inizia la terapia in pazienti con insufficienza cardiaca. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di Valsartan Arrow in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente dà luogo ad una certa riduzione della pressione sanguigna, ma solitamente non necessaria l'interruzione della terapia a causa della continua ipotensione sintomatica, a patto che vengano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

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

#### **Solo il dosaggio da 320 mg**

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

Nei pazienti la cui funzione renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione

dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e in rari casi con insufficienza renale acuta e/o morte. Poiché valsartan è un antagonista dell'angiotensina II, non si può escludere che l'uso di valsartan possa essere associato a compromissione della funzione renale.

## **Tutti i dosaggi**

### Popolazione pediatrica

#### Funzionalità renale compromessa

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato investigato, pertanto valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Durante il trattamento con valsartan la funzione renale e il potassio sierico devono essere strettamente monitorati. Ciò vale in particolar modo quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

#### Funzionalità epatica compromessa

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

### **Solo il dosaggio da 80 mg:**

Valsartan Arrow 80 mg compresse contiene un colorante noto come giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

### **Solo il dosaggio da 160 mg:**

Valsartan Arrow 160 mg compresse contiene un colorante noto come giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

### **Solo il dosaggio da 320 mg:**

Valsartan Arrow 320 mg compresse contiene un colorante noto come Rosso Allura (E129) che può causare reazioni allergiche.

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

### Uso concomitante non raccomandato

#### *Litio*

Durante l'uso concomitante di un ACE inibitore sono stati riferiti aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. A causa della mancanza di esperienza nell'uso concomitante di valsartan e litio, questa associazione non è raccomandata. Se l'associazione si dimostra necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

*Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale a contenuto di potassio e altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio*

Se un medicinale che influenza i livelli di potassio è ritenuto necessario in associazione con valsartan, si consiglia il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.

### Cautela necessaria nell'uso concomitante

*Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, l'acido acetilsalicilico >3 g/die, e FANS non selettivi*

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati contemporaneamente ai FANS, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale e un aumento del potassio sierico. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale all'inizio del trattamento, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

#### *Altri*

Negli studi di interazione con valsartan non sono state rilevate interazioni clinicamente significative con valsartan o uno qualsiasi dei seguenti principi: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide.

#### *Popolazione pediatrica*

Nell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti, nella quale sono comuni anomalie renali latenti, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone che possono aumentare il potassio sierico. La funzione renale e il potassio devono essere strettamente monitorati.

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

### Gravidanza

|  |
|--|
| L'uso di Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 4.4). |
|--|

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

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

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

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

### Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di valsartan durante l'allattamento, Valsartan Arrow non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un neonato pretermine.

### Fertilità

Valsartan non ha effetti avversi sulla performance riproduttiva dei ratti maschi e femmine a dosi orali fino a 200 mg/kg/die. Questa dose è 6 volte la concentrazione massima raccomandata nell'uomo su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die e un paziente di 60 kg di peso).

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici in pazienti con ipertensione, l'incidenza globale delle reazioni avverse era sovrapponibile al placebo ed è coerente con la farmacologia del valsartan. L'incidenza delle reazioni avverse non appariva correlata alla dose o alla durata del trattamento ed non ha neanche mostrato alcuna associazione con il sesso, l'età o la razza.

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici nell'esperienza post-marketing e nelle ricerche di laboratorio sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le reazioni avverse sono ordinate secondo la frequenza, a partire dalla più frequente, utilizzando le seguenti convenzioni:

molto comune ( $\geq 1/10$ );

comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

non comune (da  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ );

raro (da  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ );

molto raro ( $< 1/10,000$ ), inclusi i casi isolati.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Per tutte le reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing e nelle ricerche di laboratorio, non è possibile applicare alcuna frequenza e pertanto verranno menzionate con frequenza "non nota".

#### **Ipertensione**

##### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Non nota Diminuzione dell'emoglobina. Diminuzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia

##### **Disturbi del sistema immunitario**

Non nota Ipersensibilità inclusa malattia del siero

##### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Non nota Aumento del potassio nel siero

Non nota Iponatriemia

##### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

Non comune Vertigini

##### **Patologie vascolari**

Non nota Vasculite

##### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Non comune Tosse

##### **Patologie gastrointestinali**

Non comune Dolore addominale

##### **Patologie epatobiliari**

Non nota Aumento dei valori della funzione epatica incluso 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   |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |   |
| Non nota  | Insufficienza e compromissione renale, aumento della creatinina sierica |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |   |
| Non comune  | Affaticamento   |

### Popolazione pediatrica

#### Iperensione

L'effetto antiipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco in pazienti pediatriche tra i 6 e i 18 anni. Con l'eccezione dei disturbi gastrontestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, non sono state indetificate differenze in termini di tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza dei pazienti pediatriche di età compresa tra i 6 e i 18 anni e quelli precedentemente riferiti per i pazienti adulti.

La valutazione dello sviluppo neurocognitivo e comportamentale dei pazienti pediatriche di età compresa tra i 6 e i 16 anni di età non ha rivelato alcun impatto avverso clinicamente rilevante dopo il trattamento con valsartan fino a 1 anno.

In uno studio randomizzato in doppio cieco su 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, seguito da un'estensione in open-label di 1 anno, sono stati osservati due decessi e casi isolati di aumento delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva comorbidità significative. Non è stata stabilita una relazione causale con valsartan. In un secondo studio in cui sono stati randomizzati 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, non si sono verificati aumenti significativi delle transaminasi epatiche o morte con il trattamento con valsartan.

Iperkaliemia è stata osservata più frequentemente nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni con malattia renale cronica di base.

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati in pazienti post-infarto del miocardio e/o con insufficienza cardiaca varia dal profilo di sicurezza generale osservato nei pazienti ipertesi. Ciò può essere legato alla patologia di base dei pazienti. Le reazioni avverse che si sono verificate nei pazienti post-infarto del miocardio e/o insufficienza cardiaca sono elencate di seguito:

#### **insufficienza cardiaca (studiato solo nei pazienti adulti)**

##### **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 Iperkaliemia

Non nota Aumento del potassio nel siero

##### **Patologie del sistema nervoso**

Comune vertigini, vertigini posturali

Non comune Sincope, cefalea

##### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

Non comune Vertigini

##### **Patologie cardiache**

Non comune Insufficienza cardiaca

##### **Patologie vascolari**

Comune Ipotensione, ipotensione ortostatica

Non nota Vasculite

##### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

|  |  |
|--|--|
| Non comune   | Tosse  |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                       |  |
| Non comune   | Nausea, Diarrea  |
| <b>Patologie epatobiliari</b>  |  |
| Non nota   | Aumento dei valori della funzione epatica                  |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                   |  |
| Non comune   | Angioedema   |
| Non nota   | Rash, Prurito  |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> |  |
| Non nota   | Mialgia  |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                                       |  |
| Comune   | Disfunzione e compromissione renale                        |
| Non comune   | Disfunzione renale acuta, aumento della creatinina sierica |
| Non nota   | Aumento dell'azoto ureico                                  |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione</b>    |  |
| Non comune   | Astenia, affaticamento                                     |

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

Il sovradosaggio con Valsartam Arrow può dar esito a marcata ipotensione, che può portare a livello depresso di conoscenza, collasso circolatorio e/o shock.

##### Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal tempo di ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi; la stabilizzazione delle condizioni circolatorie è di primaria importanza.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e si deve correggere il volume del sangue.

È improbabile che valsartan venga rimosso tramite emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è un potente antagonista specifico del recettore dell'angiotensina II attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo del recettore AT<sub>1</sub>, che è responsabile delle azioni note dell'angiotensina II. I livelli plasmatici aumentati di angiotensina II in seguito al blocco del recettore AT<sub>1</sub> con valsartan può stimolare il recettore AT<sub>2</sub> non bloccato, che sembra controbilanciare l'effetto del recettore AT<sub>1</sub>. Valsartan non mostra alcuna azione agonista parziale al recettore AT<sub>1</sub> e ha molta maggiore affinità (circa 20.000 volte) per il recettore AT<sub>1</sub> che per il recettore AT<sub>2</sub>. È noto che valsartan si lega a o blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per essere importanti nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (nota anche come chininasi II) che converte l'angiotensina I in angiotensina II e degrada la bradichinina. Poiché non c'è effetto sull'ACE e non c'è potenziamento della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dell'angiotensina II vengano associati a tosse. Negli studi clinici in cui il valsartan è stato comparato ad un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca era significativamente inferiore (P<0,05) nei pazienti trattati con valsartan che in quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% vs. 7,9%). In uno studio clinico su pazienti con anamnesi di tosse secca durante una terapia con ACE inibitore, il 19,5 dei soggetti dello studio che ricevevano valsartan e il 19,00% di quelli che ricevevano un diuretico tiazidico hanno sviluppato tosse, rispetto al 68,5% di quelli trattati con un ACE inibitore (P<0,05).

## Solo il dosaggio da 40 mg:

### Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è stato uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale su valsartan comparato a placebo sulla morbilità e mortalità su 5010 pazienti con insufficienza cardiaca NYHA di classe II (62%), III (36%) e IV (2%) che ricevono la terapia consueta con LVEF <40% e diametro diastolico interno ventricolare sinistro (LVIDD) >2.9 cm/m<sup>2</sup>. La terapia di base includeva ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up è stata di quasi 2 anni. La dose media giornaliera di valsartan in Val-HeFT era di 254 mg. Lo studio ha avuto due endpoint primari: mortalità per tutte le cause (tempo al decesso) e mortalità composita e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento di malattia) definiti come morte, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, o somministrazione di agenti inotropici o vasodilatatori per endovenosa per 4 ore e oltre senza ospedalizzazione.

La mortalità per tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi con valsartan (19,7%) e placebo (19,4%). Il beneficio primario è stato una riduzione del 27,5% (95% IC: da 17 a 37%) del rischio per il tempo alla prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% vs. 18,5%). Sono stati osservati risultati che sembrano favorire il placebo (la mortalità composita e la morbilità era del 21,9% nel placebo contro il 25,4% nel gruppo di valsartan) per quei pazienti che hanno ricevuto la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan.

In un sottogruppo di pazienti che non ricevevano un ACE inibitore (n=366), i benefici della morbilità sono stati i maggiori. In questo sottogruppo la mortalità per tutte le cause era significativamente ridotta per valsartan rispetto al placebo del 33% (95% IC: da -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) e il rischio di mortalità composita e di morbilità era significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Nei pazienti che ricevevano un ACE inibitore senza un beta-bloccante, la mortalità per tutte le cause era simile (p=NS) nei gruppi di valsartan (21,8%) e placebo (22,5%). Il rischio di mortalità composita e morbilità era significativamente ridotto del 18,3% (95% IC: da 8% a 28%) con valsartan rispetto al placebo (31,0% vs. 36,3%).

Nella popolazione Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo nella classe NYHA e nei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, inclusa dispnea, affaticamento, edema e crepiti rispetto al placebo. I pazienti trattati con valsartan hanno avuto una migliore qualità della vita, come dimostrato dal cambiamento nel punteggio Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life dal basale all'endpoint rispetto al placebo. La frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan è stata significativamente aumentata e l'LVIDD è stato significativamente ridotto dal basale all'endpoint rispetto al placebo.

## Solo i dosaggi da 80 mg e 160 mg:

### Ipertensione

La somministrazione di Valsartan Arrow a pazienti con ipertensione ha causato la riduzione della pressione sanguigna senza influenzare la frequenza del polso.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una singola dose orale, l'insorgenza dell'attività antipertensiva avviene entro 2 ore e la riduzione massima della pressione sanguigna viene raggiunta entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste oltre 24 ore dopo il dosaggio. Durante il dosaggio ripetuto, l'effetto antipertensivo è presente in maniera significativa entro 2 settimane e gli effetti massimi sono raggiunti entro 4 settimane e persistono durante la terapia a lungo termine. In associazione con idroclorotiazide, viene raggiunta una significativa riduzione aggiuntiva della pressione sanguigna.

Lo sospensione improvvisa di valsartan non è stata associata all'ipertensione di rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, è stato dimostrato che valsartan riduce la secrezione urinaria dell'albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria di albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs amlodipina (5-10 mg/od), 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 sanguigna normale o elevata e con funzione renale mantenuta (creatinina nel sangue <120 µmol/l). Alla settimana 24, l'UAE era ridotto ( $p < 0,001$ ) del 42% (-24,2 µg/min; 95% IC: da -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% IC: da -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante le percentuali simili nella riduzione della pressione sanguigna in entrambi i gruppi.

Lo studio DROP ha ulteriormente esaminato l'efficacia di valsartan nella riduzione dell'UAE 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 mantenuta (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati a uno dei tre dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e trattati per 30 settimane. Lo scopo dello studio era di determinare la dose ottimale di valsartan per la riduzione della UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Alla settimana 30, il cambiamento di percentuale nella UAE era significativamente ridotto del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95% IC: da 22 a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95% IC: da 31 a 54%). È stato concluso che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente rilevanti nella UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

#### Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è stato uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale su valsartan comparato a placebo sulla morbilità e mortalità su 5010 pazienti con insufficienza cardiaca NYHA di classe II (62%), III (36%) e IV (2%) che ricevono la terapia consueta con LVEF <40% e diametro diastolico interno ventricolare sinistro (LVIDD) >2.9 cm/m<sup>2</sup>. La terapia di base includeva ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up è stata di quasi 2 anni. La dose media giornaliera di valsartan in Val-HeFT era di 254 mg. Lo studio ha avuto due endpoint primari: mortalità per tutte le cause (tempo al decesso) e mortalità composita e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento di malattia) definiti come morte, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, o somministrazione di agenti inotropici o vasodilatatori per endovenosa per 4 ore e oltre senza ospedalizzazione.

La mortalità per tutte le cause è stata simile ( $p=NS$ ) nei gruppi con valsartan (19,7%) e placebo (19,4%). Il beneficio primario è stato una riduzione del 27,5% (95% IC: da 17 a 37%) del rischio per il tempo alla prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% vs. 18,5%). Sono stati osservati risultati che sembrano favorire il placebo (la mortalità composita e la morbilità era del 21,9% nel placebo contro il 25,4% nel gruppo di valsartan) per quei pazienti che hanno ricevuto la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan.

In un sottogruppo di pazienti che non ricevevano un ACE inibitore ( $n=366$ ), i benefici della morbilità sono stati i maggiori. In questo sottogruppo la mortalità per tutte le cause era significativamente ridotta per valsartan rispetto al placebo del 33% (95% IC: da -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) e il rischio di mortalità composita e di morbilità era significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Nei pazienti che ricevevano un ACE inibitore senza un beta-bloccante, la mortalità per tutte le cause era simile ( $p=NS$ ) nei gruppi di valsartan (21,8%) e placebo (22,5%). Il rischio di mortalità composita e morbilità era significativamente ridotto del 18,3% (95% IC: da 8% a 28%) con valsartan rispetto al placebo (31,0% vs. 36,3%).

Nella popolazione Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo nella classe NYHA e nei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, inclusa dispnea, affaticamento, edema e crepitii rispetto al placebo. I pazienti trattati con valsartan avevano una migliore qualità di vita come dimostrato dal punteggio Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life dal basale all'endpoint rispetto al placebo. La frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan è stata

significativamente aumentata e l'LVIDD è stato significativamente ridotto dal basale all'endpoint rispetto al placebo.

### **Solo il dosaggio da 320 mg:**

#### Iperensione

La somministrazione di Valsartan Arrow a pazienti con ipertensione ha causato la riduzione della pressione sanguigna senza influenzare la frequenza del polso.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una singola dose orale, l'insorgenza dell'attività antipertensiva avviene entro 2 ore e la riduzione massima della pressione sanguigna viene raggiunta entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste oltre 24 ore dopo il dosaggio. Durante il dosaggio ripetuto, l'effetto antipertensivo è presente in maniera significativa entro 2 settimane e gli effetti massimi sono raggiunti entro 4 settimane e persistono durante la terapia a lungo termine. In associazione con idroclorotiazide, viene raggiunta una significativa riduzione aggiuntiva della pressione sanguigna.

Lo sospensione improvvisa di valsartan non è stata associata all'ipertensione di rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, è stato dimostrato che valsartan riduce la secrezione urinaria dell'albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria di albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs amlodipina (5-10 mg/od), 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 sanguigna normale o elevata e con funzione renale mantenuta (creatinina nel sangue <120 µmol/l). Alla settimana 24, l'UAE era ridotto ( $p < 0,001$ ) del 42% (-24,2 µg/min; 95% IC: da -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% IC: da -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante le percentuali simili nella riduzione della pressione sanguigna in entrambi i gruppi.

Lo studio DROP ha ulteriormente esaminato l'efficacia di valsartan nella riduzione dell'UAE 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 mantenuta (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati a uno dei tre dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e trattati per 30 settimane. Lo scopo dello studio era di determinare la dose ottimale di valsartan per la riduzione della UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Alla settimana 30, il cambiamento di percentuale nella UAE era significativamente ridotto del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95% IC: da 22 a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%IC: da 31 a 54%). È stato concluso che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente rilevanti nella UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

#### Popolazione pediatrica

##### Iperensione

L'effetto antiipertensivo di valsartan è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati in doppio cieco in 561 pazienti pediatrici dai 6 ai 18 anni di età e 165 pazienti pediatrici da 1 a 6 anni di età. I disturbi renali e urinari e l'obesità sono state le condizioni mediche di base più comuni che hanno potenzialmente contribuito all'ipertensione nei bambini arruolati nello studio.

##### Esperienza clinica nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni di età

In uno studio clinico che ha coinvolto 261 pazienti pediatrici da 1 a 6 anni, i pazienti che pesavano <35 kg hanno ricevuto 10, 40, o 80 mg di valsartan compresse al giorno (dosi basse, medie e elevate) e i pazienti che pesavano ≥35 kg sono stati trattati con 20, 80 e 160 mg di valsartan compresse al giorno (dosi basse, medie e elevate). Al termine delle 2 settimane, valsartan ha ridotto sia la pressione sistolica che quella diastolica in maniera dose-dipendente. In generale, i tre livelli di dose di valsartan (bassa, media e elevata) ha significativamente ridotto la pressione sanguigna sistolica rispettivamente di 8, 10, 12 mm Hg dal basale. I pazienti sono stati randomizzati a continuare il trattamento con la stessa dose di valsartan oppure sono stati spostati al gruppo placebo. Nei pazienti che hanno continuato il trattamento con dosi medie ed elevate di valsartan, la pressione sanguigna sistolica di valle era di -4 e -7 mm HG più bassa rispetto ai pazienti trattati

con placebo. Nei pazienti trattati con basse dosi di valsartan la pressione sanguigna sistolica di valle era simile a quella dei pazienti trattati con il placebo. In generale, l'effetto antiipertensivo dose-dipendente di valsartan era coerente in tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico che ha coinvolto 300 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 18 anni di età, i pazienti idonei sono stati randomizzati al trattamento con compresse di valsartan o di enalapril per 12 settimane. I bambini con peso tra  $\geq 18$  kg and  $< 35$  kg sono stati trattati con 80 mg di valsartan o 10 mg di enalapril; quelli con peso tra  $\geq 35$  kg and  $< 80$  kg sono stati trattati con 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril; quello con peso  $\geq 80$  kg sono stati trattati con 320 mg di valsartan o 40 mg di enalapril. Le riduzioni della pressione sanguigna sistolica erano comparabili nei pazienti trattati con valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (non-inferiorità P-value  $< 0.0001$ ). Sono stati osservati risultati coerenti per la pressione sanguigna sistolica con riduzioni di 9.1 mmHg e 8.5 mmHg rispettivamente con valsartan ed enalapril.

#### Esperienza clinica nei bambini di età inferiore ai 6 anni

Sono stati condotti due studi clinici in pazienti di età da 1 a 6 anni con 90 e 75 pazienti rispettivamente. In questi studi non è stato arruolato nessun bambino di età inferiore a 1 anno. Nel primo studio, l'efficacia di valsartan è stata confermata rispetto al placebo ma non si è potuta dimostrare una risposta alla dose. Nel secondo studio, dosi più elevate di valsartan sono state associate a riduzioni maggiori della pressione sanguigna, ma il trend della risposta alla dose non ha raggiunto significato statistico e la differenza di trattamento rispetto al placebo non è stata significativa.

A causa di queste incoerenze, valsartan non è raccomandato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.8).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare studi di valsartan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'insufficienza cardiaca e per l'insufficienza cardiaca dopo recente infarto del miocardio. Per le informazioni sull'uso pediatrico vedere paragrafo 4.2.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento:

In seguito alla somministrazione orale di valsartan in monoterapia, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo riduce l'esposizione (come misurata dall'AUC) al valsartan di circa il 40% e la concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) di circa il 50%, anche se a partire da circa 8 ore dopo la somministrazione, le concentrazioni plasmatiche di valsartan sono simili nei gruppi a stomaco pieno e a digiuno. Questa riduzione dell'AUC non è tuttavia, accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, e valsartan può pertanto essere somministrato con o senza cibo.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario di valsartan dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, e indica che il valsartan non si distribuisce estensivamente nei tessuti. Il valsartan si lega in maniera elevata alle proteine del siero (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

### Biotrasformazione:

Il valsartan non viene biotrasformato in misura elevata poiché solo circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Un metabolita idrossilico è stato identificato nel plasma a basse concentrazioni (inferiore al 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

### Escrezione:

Valsartan mostra cinetica di decadimento multiesponenziale ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h e  $t_{1/2\beta}$  circa 9 h). Valsartan viene essenzialmente eliminato per escrezione biliare nelle feci (circa 83% della dose) e per via renale nelle urine (circa 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. In seguito a somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di circa 0,62 l/h (circa 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

**Solo i dosaggi da 40 mg, 80 mg e 160 mg:**

### In pazienti con insufficienza cardiaca:

Nei pazienti con insufficienza cardiaca il tempo medio per raggiungere la concentrazione massima e l'emivita di eliminazione di valsartan sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC and  $C_{max}$  di valsartan sono quasi proporzionali all'incremento di dose nell'intervallo di dosaggio clinico (da 40 a 60 mg due volte al giorno). Il fattore medio di accumulo è di circa 1,7. La clearance apparente di valsartan in seguito a somministrazione orale è di circa 4,5 l/h. L'età non influenza la clearance apparente nei pazienti con insufficienza cardiaca.

### Popolazioni speciali di pazienti

#### Pazienti anziani

In alcuni soggetti anziani è stata osservata una esposizione sistemica al valsartan un po' più elevata rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, ciò non ha dimostrato alcuna rilevanza clinica.

#### Funzione renale compromessa

Come previsto per un composto in cui la clearance renale rappresenta solo per il 30% della clearance renale totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzione renale e l'esposizione sistemica al valsartan. L'aggiustamento di dose pertanto non è necessario nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Attualmente non c'è esperienza sull'impiego in sicurezza nei pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min e nei pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Valsartan si lega in maniera elevata alla proteina plasmatica ed è improbabile che venga eliminato tramite dialisi.

#### Compromissione epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene eliminata nella bile, essenzialmente nella forma immodificata. Valsartan non subisce alcuna biotrasformazione degna di nota. Un raddoppiamento dell'esposizione (AUC) è stata osservata in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai pazienti sani. Tuttavia, non è stata osservata alcuna correlazione tra la concentrazione di valsartan contro il grado di disfunzione epatica. Valsartan non è stato studiato nei pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio su 26 pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 1 e 16 anni) trattati con una dose singola di una sospensione di valsartan (media: da 0,9 a 2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan è stata paragonabile attraverso l'intervallo di età di 1 e 16 anni e è stata simile a quella degli adulti trattati con la stessa formulazione.

#### Funzione renale compromessa

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, pertanto valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina >30 ml/min. La funzione renale e il potassio sierico devono essere strettamente monitorati (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni della gestazione e dell'allattamento hanno portato a una sopravvivenza inferiore, a un minore aumento di peso e a sviluppo ritardato (distacco della conca auricolare e apertura del canale uditivo) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Nei ratti queste dosi sono circa 18 volte la dose raccomandata nell'uomo su base  $mg/m^2$  (i calcoli presumono una dose di 320 mg/day e un paziente di 60 kg).

In studi non clinici di sicurezza, dosi elevate di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nei ratti una riduzione dei parametri cellulari (eritrociti, emoglobina, ematocrito) ed evidenza di modifiche nell'emodinamica renale (urea plasmatica lievemente elevata e iperplasia tubulare renale e basofilia nei maschi). Nei ratti queste dosi (da 200 a 600 mg/kg/day) sono circa 6 e 18 volte la dose raccomandata nell'uomo su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono una dose di 320 mg/day e un paziente di 60 kg).

Nelle scimmie a dosi simili, i cambiamenti sono stati simili anche se più gravi, in particolari nei reni, dove i cambiamenti si sono sviluppati fino a nefropatia che ha incluso aumento dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata inoltre osservata ipertrofia delle cellule giustaglomerulari renali. Tutti i cambiamenti sono stati considerati come causati dall'azione farmacologica di valsartan che produce ipotensione prolungata, in particolare nelle scimmie. Per le dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo, l'ipertrofia delle cellule giustaglomerulari renali non sembra avere alcuna rilevanza.

#### Popolazione pediatrica

Dosaggi orali giornalieri nei neonati e nei piccoli del ratto (da 7 a 70 giorni dopo il parto) con valsartan a dosi basse pari a 1 mg/kg/die (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/die su base di esposizione sistemica) ha prodotto un danno renale irreversibile e persistente. Questi effetti summenzionati rappresentano un effetto farmacologico esagerato atteso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti di tipo 1 dell'angiotensina II; questi effetti vengono osservati se i ratti vengono trattati durante i primi 13 giorni di vita.

Questo periodo coincide con le 36 settimane di gestazione nell'uomo, che possono occasionalmente estendersi a 44 settimane dopo il concepimento. I ratti dello studio di valsartan sui piccoli sono stati trattati con dosi fino al giorno 70, e non possono escludersi effetti sulla maturazione renale. La maturazione renale funzionale è un processo che nell'uomo continua nel primo anno di età. Di conseguenza, non si può escludere la rilevanza clinica nei bambini <1 anno di età, mentre i dati preclinici non indicano un problema di sicurezza nei bambini di età superiore a 1 anno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Sodio laurilsolfato  
Povidone

Cellulosa microcristallina silicizzata  
Magnesio stearato

#### Rivestimento

##### **40 mg**

Alcol polivinilico  
Macrogol  
Titanio diossido (E171)  
Talco (E553b)  
Ossido di ferro giallo (E172)

##### **80 mg**

Alcol polivinilico  
Macrogol  
Titanio diossido (E171)  
Talco (E553b)



Ossido di ferro rosso (E172)  
Giallo tramonto (E110)  
Indigotina (E132)

**160 mg**

Alcol polivinilico  
Macrogol  
Titanio diossido (E171)  
Talco (E553b)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Giallo tramonto (E110)

**320 mg**

Alcol polivinilico  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol  
Talco (E553b)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Rosso Allura (E129)  
Indigotina (E132)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

2 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare al di sopra dei 25°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono disponibili in confezioni in blister in PVC/Aclar/Alluminio

Confezioni:

7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Arrow Generics Limited  
Unit 2, Eastman Way

Stevenage, Hertfordshire  
SG1 4SZ Regno Unito

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

"40 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005012/M (in base 10) 173CYN (in base 32)

**Confezione**

"40 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005024/M (in base 10) 173CZ0 (in base 32)

**Confezione**

"40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005036/M (in base 10) 173CZD (in base 32)

Agenzia Italiana del Farmaco

**Confezione**

"40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005048/M (in base 10) 173CZS (in base 32)

**Confezione**

"40 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005051/M (in base 10) 173CZV (in base 32)

**Confezione**

"40 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005063/M (in base 10) 173D07 (in base 32)

**Confezione**

"40 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005075/M (in base 10) 173D0M (in base 32)

**Confezione**

"40 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005087/M (in base 10) 173D0Z (in base 32)

**Confezione**

"40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005099/M (in base 10) 173D1C (in base 32)

**Confezione**

"80 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005101/M (in base 10) 173D1F (in base 32)

**Confezione**

"80 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005113/M (in base 10) 173D1T (in base 32)

**Confezione**

"80 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005125/M (in base 10) 173D25 (in base 32)

**Confezione**

"80 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005137/M (in base 10) 173D2K (in base 32)

**Confezione**

"80 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005149/M (in base 10) 173D2X (in base 32)

**Confezione**

“80 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005152/M (in base 10) 173D30 (in base 32)

**Confezione**

“80 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005164/M (in base 10) 173D3D (in base 32)

**Confezione**

“80 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005176/M (in base 10) 173D3S (in base 32)

**Confezione**

“80 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005188/M (in base 10) 173D44 (in base 32)

**Confezione**

“160 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005190/M (in base 10) 173D46 (in base 32)

**Confezione**

“160 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005202/M (in base 10) 173D4L (in base 32)

**Confezione**

“160 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005214/M (in base 10) 173D4Y (in base 32)

**Confezione**

“160 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005226/M (in base 10) 173D5B (in base 32)

**Confezione**

“160 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005238/M (in base 10) 173D5Q (in base 32)

**Confezione**

“160 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005240/M (in base 10) 173D5S (in base 32)

**Confezione**

“160 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005253/M (in base 10) 173D65 (in base 32)

**Confezione**

“160 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005265/M (in base 10) 173D6K (in base 32)

**Confezione**

“160 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005277/M (in base 10) 173D6X (in base 32)

**Confezione**

“320 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005289/M (in base 10) 173D79 (in base 32)

**Confezione**

“320 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005291/M (in base 10) 173D7C (in base 32)

**Confezione**

“320 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005303/M (in base 10) 173D7R (in base 32)

**Confezione**

“320 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005315/M (in base 10) 173D83 (in base 32)

**Confezione**

“320 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005327/M (in base 10) 173D8H (in base 32)

**Confezione**

“320 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005339/M (in base 10) 173D8V (in base 32)

**Confezione**

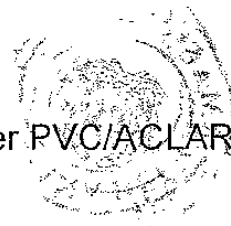
“320 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005341/M (in base 10) 173D8X (in base 32)

**Confezione**

“320 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005354/M (in base 10) 173D9B (in base 32)

**Confezione**

“320 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 041005366/M (in base 10) 173D9Q (in base 32)



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

Determina n° 2594/2011 del 29 Settembre 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Settembre 2011

Agenzia Italiana del Farmaco