

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Valsartan Liconsà 40 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Valsartan Liconsà 40 mg compresse rivestite con film: una compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan

#### **Eccipienti:**

Valsartan Liconsà 40 mg compresse rivestite con film:

#### Eccipienti con effetti noti:

sorbitolo..... 4,6 mg  
lattosio monoidrato..... 0,5 mg  
sodio..... 0,16 mg (0,01 mmol)

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Valsartan Liconsà 40 mg compresse rivestite con film: cilindriche, rivestite, marcate da un lato, compresse rivestite con un film giallo.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

##### Iperensione

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

##### Infarto miocardico recente

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

##### Insufficienza cardiaca

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### Infarto miocardico recente

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

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

Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto miocardico, quali trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Il trattamento concomitante con ACE inibitori non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti con infarto miocardico recente deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

#### Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per Valsartan Liconsa è di 40 mg due volte al giorno. L'aumento della dose fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno deve essere fatto ad intervalli di almeno due settimane, fino al massimo dosaggio tollerato dal paziente. Se deve considerare una riduzione della dose dei diuretici somministrati contemporaneamente. La dose massima giornaliera somministrata durante gli studi clinici è di 320 mg, suddivisa in due somministrazioni.

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

La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale.

#### Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

##### Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

##### Danno renale

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

##### Compromissione epatica

L'uso di Valsartan Liconsa 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 lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

##### Popolazione pediatrica

##### Ipertensione pediatrica

##### Bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg al giorno per quelli che pesano 35 kg o più. La dose deve essere regolata in base alla risposta della pressione sanguigna. Per le dosi massime studiate in studi clinici fare riferimento alla tabella qui sotto:

dosì superiori a quelle elencate non sono state studiate e sono pertanto sconsigliate.

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

#### Bambini con meno di 6 anni di età

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

#### Uso in bambini di età compresa tra 6 a 18 anni con danno renale

L'uso in pazienti pediatriche con clearance della creatinina < 30 ml/min e in pazienti pediatriche sottoposti a dialisi non è stato studiato, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti.

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatriche con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico dovrebbero essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

#### Uso nella popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 18 anni d'età con compromissione epatica

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

#### Insufficienza cardiaca pediatrica e infarto del miocardio recente

Valsartan non è raccomandato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca o nell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### Modo di somministrazione

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

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

#### Iperkaliemia

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

#### Pazienti sodio e/o volume depleti

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

#### Stenosi dell'arteria renale

Non è stata stabilita la sicurezza dell'impiego di Valsartan Liconsa nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi di un rene solo.

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

#### Trapianto di rene

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza d'impiego di Valsartan Liconsa nei pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

#### Iperaldosteronismo primario

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

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

Come per tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

#### Ridotta funzione renale

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

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, senza colestasi, Valsartan Liconsa deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 and 5.2).

#### Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 and 4.6).

### Infarto miocardico recente

La somministrazione combinata di captopril e valsartan non ha evidenziato alcun beneficio clinico addizionale, mentre il rischio di effetti indesiderati è aumentato in confronto al trattamento con le rispettive terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). L'associazione di valsartan con un ACE inibitore non è pertanto raccomandata.

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

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

### Insufficienza cardiaca

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

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

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

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

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

### Anamnesi di angioedema

L'angioedema, incluso il gonfiore del laringe e della glottide, che causano ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua è stato segnalato nei pazienti trattati con valsartan; alcuni di questi pazienti avevano una precedente esperienza di angioedema con altri farmaci, tra cui ACE gli inibitori. Valsartan Liconsa deve essere immediatamente interrotto nei pazienti che sviluppano angioedema, e non deve essere ri-somministrato (vedere paragrafo 4.8).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### Popolazione pediatrica

##### Ridotta funzione renale

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

##### Funzionalità epatica compromessa

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

##### Avvertenze relative agli eccipienti:

Questo farmaco contiene sorbitolo. I pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi (insufficienza osservata in certe popolazioni della Lapponia) o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio per dose; cioè è praticamente “senza sodio”.

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

### Duplice blocco del sistema renina-angiotensina (RAS) con ARB, ACE-inibitori, o aliskiren

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

L'uso concomitante non è raccomandato.

### Litio

In caso di uso concomitante di ACE inibitori, sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A causa della mancanza di esperienza sull'impiego contemporaneo di valsartan e litio, tale associazione non è raccomandata. Nel caso l'uso della

combinazione risultasse necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

*Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio e altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio*

Qualora fosse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli sierici del potassio.

#### Uso concomitante che richiede cautela

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

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in associazione a FANS, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e indurre un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

#### Trasportatori

I dati in vitro indicano che valsartan è un substrato del trasportatore della captazione epatica OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questo risultato è sconosciuta. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore del re-uptake (es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore d'efflusso (es. ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica a valsartan. Prestare appropriata attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi farmaci.

#### Altri

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

#### Popolazione pediatrica

Nell'ipertensione dei bambini e degli adolescenti, dove le anomalie renali sono comuni, si raccomanda cautela con l'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina angiotensina aldosterone in quanto possono aumentare il potassio sierico. La funzione renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati.

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

### Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRA, rischi simili possono esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo

alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA.

Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se dovesse verificarsi esposizione ad un AIIRA a partire 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 paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

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

#### Fertilità

Valsartan Liconsa non ha avuto effetti negativi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine con dosi orali fino a 200 mg/kg/die. Questa dose è di 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg / die per un paziente di 60 kg).

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

Non sono stati effettuati studi relativi all'effetto sulla capacità di guidare veicoli. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari, si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è coerente con la farmacologia di valsartan.

L'incidenza delle reazioni avverse non è sembrata essere correlata alla dose o alla durata del trattamento né è stata individuata alcuna associazione con il sesso, l'età o l'etnia.

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nei risultati degli esami di laboratorio sono elencate nella tabella che segue secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente definizione:

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

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

non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ),

rara ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ),

molto rara ( $<1/10.000$ ),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile attribuire una frequenza alle reazioni avverse segnalate nel corso dell'esperienza postmarketing e nei risultati degli esami di laboratorio e pertanto queste sono riportate con frequenza "non nota".

- Ipertensione

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, Riduzione dell'ematocrito, Neutropenia, Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non nota	Aumento del potassio sierico, Iponatriemia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie vascolari</b>	
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non nota	Angioedema, Eruzione cutanea, Prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non nota	Insufficienza renale e danno renale, aumento della creatinina sierica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Affaticamento

*Popolazione pediatrica*

*Ipertensione*

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco in 561 pazienti pediatrici dai 6 ai 18 anni di età. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, nessuna differenza rilevante in termini di tipologia, frequenza e gravità delle reazioni avverse sono state identificate tra il profilo di sicurezza per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni che tra quello in precedenza riportato per i pazienti adulti.

Lo sviluppo neurocognitivo e la valutazione dei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 ei 16 anni di età non hanno rivelato effetti negativi clinicamente rilevante generale dopo il trattamento con Valsartan Liconsa fino a un anno.

In uno studio in doppio cieco randomizzato in 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, che è stato seguito da un estensione dello studio in aperto di un anno, sono stati osservati due morti e casi isolati di marcati aumenti delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva significative comorbidità. Non è stata stabilita una relazione causale con Valsartan Liconsa. In un secondo studio in cui 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni sono stati randomizzati, significativi aumenti delle transaminasi epatiche o il decesso è avvenuto con il trattamento con valsartan.

L'iperkaliemia è stata osservata più frequentemente in bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni con malattia renale cronica sottostante.

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati nei pazienti adulti post-infarto miocardico e/o con insufficienza cardiaca differisce dal profilo di sicurezza generale osservato nei pazienti con ipertensione.

Questa osservazione può essere correlata alla patologia sottostante. Le reazioni avverse osservate nei pazienti adulti post-infarto miocardico e/o con insufficienza cardiaca sono riportate di seguito:

- Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca (studiato in soli pazienti adulti)

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio sierico, iponatriemia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Capogiri, Capogiri posturali
Non comune	Sincope, Cefalea
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Insufficienza cardiaca
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione, Ipotensione ortostatica
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Nausea, Diarrea
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Angioedema

Non nota	Eruzione cutanea, Prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Insufficienza renale e danno renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Astenia, Affaticamento

#### Segnalazione delle sospette reazioni avverse

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

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Il sovradosaggio di Valsartan Liconsa può provocare una marcata ipotensione, che in determinate circostanze può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

### Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione di condizioni circolatorie stabili.

Se si manifesta ipotensione si deve prendere una corretta posizione supina e devono essere prese adeguate misure necessarie per la correzione del volume ematico..

Valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è uno specifico, potente antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT1, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT1 attuato da valsartan, può stimolare i recettori AT2 non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT1. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT1 ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT1 (circa 20.000 volte)

rispetto al recettore AT2. Valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (noto anche come chininasi II) che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ( $P < 0,05$ ) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ( $P < 0,05$ ).

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

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

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

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

#### Infarto miocardico recente

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

L'endpoint primario era il tempo di insorgenza della mortalità per tutte le cause.

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

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

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

#### Insufficienza cardiaca

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

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

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore (n=366) i benefici relativi alla morbilità sono stati superiori. In tale sottogruppo la mortalità dovuta a tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: -6% a 58%) (17,3% valsartan contro 27,1% placebo) e il rischio composito mortalità e morbilità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan contro 42,5% placebo).

Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un beta-bloccante la mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi (21,8%) e placebo (22,5%). Il rischio composito mortalità e

morbilità si è significativamente ridotto del 18,3% (95% CI: 8% a 28%) con valsartan rispetto a placebo (31,0% contro 36,3%).

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresa la dispnea, l'affaticamento, l'edema e i rantoli in confronto al placebo. Rispetto al placebo, i pazienti trattati con valsartan avevano una qualità di vita migliore all'endpoint, come dimostrato dalla variazione di punteggio del Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life, rispetto al basale. Rispetto a placebo, all'endpoint la frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan era significativamente aumentata e il LVIDD significativamente ridotto rispetto al basale.

### *Popolazione pediatrica*

#### Ipertensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in quattro studi clinici randomizzati, in doppio cieco condotti in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e 165 pazienti pediatrici da 1 a 6 anni di età.

Patologie renali e urinarie e l'obesità sono state le condizioni mediche di base più comuni che potevano potenzialmente contribuire all'ipertensione dei bambini arruolati in questi studi.

#### L'esperienza clinica nei bambini pari o superiore a 6 anni di età

In uno studio clinico su 261 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni di età, i pazienti con peso < 35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg di valsartan compresse al giorno (dosi alte, basse, medie) e i pazienti con peso  $\geq$  35 kg hanno ricevuto 20, 80, e 160 mg di valsartan compresse al giorno (dosi alte, basse, medie). Dopo 2 settimane, valsartan ha ridotto la pressione sia sistolica che diastolica in modo dose-dipendente.

Complessivamente i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica rispettivamente di 8, 10, 12 mmHg rispetto al basale. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati, o per continuare a ricevere la stessa dose di valsartan o per passare al placebo.

Nei pazienti che hanno continuato a ricevere le dosi medio e alte di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era -4 e -7 mmHg più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nei pazienti trattati con la dose bassa di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era simile a quella dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nel complesso, l'effetto antipertensivo dose dipendente di valsartan è risultato costante 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 eleggibili sono stati randomizzati a ricevere valsartan o enalapril compresse per 12 settimane. I bambini di peso compreso tra  $\geq$  18 kg e < 35 kg hanno ricevuto 80 mg di valsartan o enalapril 10 mg; quelli di peso compreso tra  $\geq$  35 kg e < 80 kg hanno ricevuto 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril; quelli di peso  $\geq$  80 kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o enalapril 40 mg. La riduzione della pressione sistolica è risultata paragonabile nei pazienti trattati con valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (valore p di non inferiorità < 0,0001). Risultati simili sono stati osservati per la pressione diastolica, con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg rispettivamente con valsartan ed enalapril.

#### L'esperienza clinica nei bambini con meno di 6 anni di età

Due studi clinici sono stati condotti in pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni, rispettivamente con 90 e 75 pazienti. In questi studi nessun bambino di età inferiore a 1 anno è stato arruolato. Nel

primo studio, l'efficacia di valsartan è stata confermata rispetto al placebo, ma non è stata dimostrata una correlazione dose- risposta. Nel secondo studio, dosi più alte di valsartan sono state associate con una maggiore riduzione pressoria, ma il trend dose-risposta non hanno raggiunto una statistica significativa e la differenza nel trattamento rispetto al placebo non è stata significativa. A causa di queste incongruenze, valsartan non è raccomandato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.8).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con valsartan nell'insufficienza cardiaca e nell'insufficienza cardiaca dopo infarto del miocardio recente in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica. Per informazioni sull'uso in pediatria vedere il paragrafo 4.2.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento:

Dopo somministrazione per via orale di valsartan da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2–4 ore. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, pertanto valsartan può essere assunto con o senza cibo.

### Distribuzione:

Il volume di distribuzione di valsartan allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, indicando così che valsartan non si distribuisce ampiamente nei tessuti. Valsartan è altamente (94–97%) legato alle proteine sieriche, principalmente all'albumina sierica.

### Biotrasformazione:

Valsartan non viene biotrasformato in misura elevata, in quanto soltanto circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

### Eliminazione:

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ( $t_{1/2\alpha} < 1$  ora e  $t_{1/2\beta}$  di circa 9 ore). Valsartan viene escreto principalmente per eliminazione biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e attraverso i reni nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

### Pazienti con insufficienza cardiaca:

I tempi medi per raggiungere le concentrazioni di picco e l'emivita di eliminazione di valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C<sub>max</sub> di valsartan sono quasi proporzionali con l'aumento della dose nell'intervallo di dosaggi usato in clinica (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore di accumulo medio è di circa 1,7. La clearance apparente di valsartan in seguito a somministrazione orale è di circa 4,5 l/ora. Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'età non influenza la clearance apparente.

## **Gruppi speciali di pazienti**

### Anziani

In alcuni soggetti anziani, è stata osservata un'esposizione sistemica a valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico.

### Ridotta funzione renale

Come ci si attenderebbe da un composto per cui la clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con danno renale (clearance della creatinina > 10 ml/min). Ad oggi non sono disponibili dati sull'uso sicuro del medicinale in pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min ed in quelli sottoposti a dialisi, quindi valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche ed è improbabile che possa essere rimosso mediante dialisi.

### Compromissione epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene escreta nella bile, principalmente nella forma immodificata. Valsartan non va incontro ad alcuna biotrasformazione degna di nota. Nei pazienti con alterata funzionalità epatica di grado lieve-moderato è stata osservata un'esposizione (AUC) praticamente doppia di quella osservata in soggetti sani. Non è stata tuttavia osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan ed il grado della disfunzione epatica. Valsartan Liconsal non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

### Popolazione pediatrica

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

### Ridotta funzione renale

L'uso in pazienti pediatrici con clearance della creatinina < 30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima umana su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione in nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina. In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotesione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

#### *Popolazione pediatrica*

La somministrazione orale quotidiana ai ratti neonati/giovani (dal giorno postnatale 7 al giorno postnatale 70) con valsartan a bassi dosaggi, come 1 mg/kg/die (circa il 10-35 % della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno sulla base dell'esposizione sistemica) ha prodotto persistenti danni renali irreversibili. Questi effetti sopra menzionati rappresentano un effetto farmacologico atteso esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina II di tipo 1 bloccanti, tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita.

Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione negli esseri umani, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento nell'uomo. I ratti nello studio giovanile sono stati trattati con valsartan fino al giorno 70, e gli effetti sulla maturazione renale (postnatali 4-6 settimane) non possono essere esclusi. La maturazione della funzionalità renale è un processo in corso entro il primo anno di vita negli esseri umani. Di conseguenza, una rilevanza clinica nei bambini < 1 anno di età non può essere esclusa, mentre i dati preclinici non indicano un problema di sicurezza per i bambini di età superiore a 1 anno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)

Silice colloidale anidra (E 551)

Sorbitolo (E-420)

Magnesio carbonato (E 504)

Amido di mais pregelatinizzato

Povidone K-25 (E 1201)

Sodio stearilfumarato

Sodio laurilsolfato

Crospovidone tipo A (E 1202)

#### Rivestimento

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E 464)

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 4000

Ossido di ferro giallo (E 172).

## **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nel confezionamento originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Blisters di PVC/PE/PVDC/alluminio.

Confezioni da 7, 14, 28, 56, 98, 280 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Laboratorios Liconsa, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 98, 7th floor  
08028 Barcellona, Spagna

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

043336015 - "40 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336027 - "40 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336039 - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336041 - "40 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336054 - "40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336066 - "40 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione:  
Rinnovo dell'autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TE**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Valsartan Liconsas 80 mg compresse rivestite con film

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Valsartan Liconsas 80 mg compresse rivestite con film: una compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan

**Eccipienti:**

Valsartan Liconsas 80 mg compresse rivestite con film:

Eccipienti con effetti noti:

sorbitolo..... 9,25 mg

lattosio monoidrato..... 1,1 mg

sodio..... 0,32 mg (0,01 mmol)

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Valsartan Liconsas 80 mg compresse rivestite con film: cilindriche, rivestite, marcate da un lato, compresse rivestite con un film rosa.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Iipertensione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale nei pazienti adulti e dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti tra i 6 e i 18 anni d'età.

Infarto miocardico recente

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

Insufficienza cardiaca

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### Ipertensione

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

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

#### Infarto miocardico recente

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

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

Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto miocardico, quali trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Il trattamento concomitante con ACE inibitori non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti con infarto miocardico recente deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

#### Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per Valsartan Liconsa è di 40 mg due volte al giorno. L'aumento della dose fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno deve essere fatto ad intervalli di almeno due settimane, fino al massimo dosaggio tollerato dal paziente. Si deve considerare una riduzione della dose dei diuretici somministrati contemporaneamente. La dose massima giornaliera somministrata durante gli studi clinici è di 320 mg, in dosi divise.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca.

Tuttavia, la tripla combinazione di un ACE inibitore, valsartan e un betabloccante o un diuretico risparmiatore di potassio non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale.

### Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

#### Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

### Danno renale

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

### Compromissione epatica

L'uso di Valsartan Liconsa 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 lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

### Popolazione pediatrica

#### Ipertensione pediatrica

##### Bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg al giorno per quelli che pesano 35 kg o più. La dose deve essere regolata in base alla risposta della pressione sanguigna. Per le dosi massime studiate in studi clinici fare riferimento alla tabella qui sotto:

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

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

##### Bambini con meno di 6 anni di età

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

##### Uso in bambini di età compresa tra 6 a 18 anni con danno renale

L'uso in pazienti pediatrici con clearance della creatinina < 30 ml/min e in pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti.

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico dovrebbero essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

##### Uso nella popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 18 anni d'età con compromissione epatica

Come negli 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). Vi è una limitata esperienza clinica con valsartan in pazienti pediatrici con lieve o moderata compromissione epatica. In questi pazienti la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

##### Insufficienza cardiaca pediatrica e infarto del miocardio recente

Valsartan non è raccomandato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca o nell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

### Modo di somministrazione

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Iperkaliemia

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

##### Pazienti sodio e/o volume depleti

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

##### Stenosi dell'arteria renale

Non è stata stabilita la sicurezza dell'impiego di Valsartan Liconsa nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi di un rene solo.

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

##### Trapianto di rene

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza d'impiego di Valsartan Liconsa nei pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

##### Iperaldosteronismo primario

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

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

Come per tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

##### Ridotta funzione renale

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego nei pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min ed in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere utilizzato con cautela in

questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina > 10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, senza colestasi, Valsartan Liconsa deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 and 5.2).

#### Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 and 4.6).

#### Infarto miocardico recente

La somministrazione combinata di captopril e valsartan non ha evidenziato alcun beneficio clinico addizionale, mentre il rischio di indesiderati eventi avversi è aumentato in confronto al trattamento con le rispettive terapie (vedi paragrafi 4.2 e 5.1). L'associazione di valsartan con un ACE inibitore non è pertanto raccomandata.

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

L'uso di Valsartan Liconsa nei pazienti in post-infarto miocardico produce generalmente una riduzione della pressione arteriosa, ma non è di solito necessario interrompere la terapia a causa di un'ipotensione sintomatica persistente, purché vengano utilizzati i dosaggi consigliati (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza cardiaca

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

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

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

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

può essere escluso che l'uso di Valsartan Liconsa possa essere associato a un peggioramento della funzionalità renale.

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

#### Anamnesi di angioedema

L'angioedema, incluso il gonfiore del laringe e della glottide, che causano ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua è stato segnalato nei pazienti trattati con valsartan; alcuni di questi pazienti avevano una precedente esperienza di angioedema con altri farmaci, tra cui ACE gli inibitori. Valsartan Liconsa deve essere immediatamente interrotto nei pazienti che sviluppano angioedema, e non deve essere ri-somministrato (vedere paragrafo 4.8).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### Popolazione pediatrica

##### Ridotta funzione renale

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

##### Funzionalità epatica compromessa

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

##### **Avvertenze relative agli eccipienti:**

Questo farmaco contiene sorbitolo. I pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi (insufficienza osservata in certe popolazioni della Lapponia) o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio per dose; cioè è praticamente “senza sodio”.

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

### Duplica blocco del sistema renina-angiotensina (RAS) con ARB, ACE-inibitori, o aliskiren

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

L'uso concomitante non è raccomandato.

### Litio

In caso di uso concomitante di ACE inibitori, sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A causa della mancanza di esperienza sull'impiego contemporaneo di valsartan e litio, tale associazione non è raccomandata. Nel caso l'uso della combinazione risultasse necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

*Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio e altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio*

Qualora fosse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli sierici del potassio.

### Uso concomitante che richiede cautela

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

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in associazione a FANS, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e indurre un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

### Trasportatori

I dati in vitro indicano che valsartan è un substrato del trasportatore della captazione epatica OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questo risultato è sconosciuta. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore del re-uptake (es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore d'efflusso (es. ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica a valsartan. Prestare appropriata attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi farmaci.

### Altri

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

### Popolazione pediatrica

Nell'ipertensione dei bambini e degli adolescenti, dove le anomalie renali sono comuni, si raccomanda cautela con l'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina angiotensina aldosterone in quanto possono aumentare il potassio sierico. La funzione renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati.

## 4.6 Fertilità gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRA, rischi simili possono esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA.

Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se dovesse verificarsi esposizione ad un AIIRA a partire 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 paragrafi 4.3 e 4.4).

### Allattamento

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

### Fertilità

Valsartan Liconsa non ha avuto effetti negativi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine con dosi orali fino a 200 mg/kg/die. Questa dose è di 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg / die per un paziente di 60 kg).

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

Non sono stati effettuati studi relativi all'effetto sulla capacità di guidare veicoli. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari; si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

## 4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è coerente con la farmacologia di valsartan.

L'incidenza delle reazioni avverse non è sembrata essere correlata alla dose o alla durata del trattamento né è stata individuata alcuna associazione con il sesso, l'età o l'etnia.

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nei risultati degli esami di laboratorio sono elencate nella tabella che segue secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente definizione:

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

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

non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ),

rara ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ),

molto rara ( $<1/10.000$ ),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile attribuire una frequenza alle reazioni avverse segnalate nel corso dell'esperienza postmarketing e nei risultati degli esami di laboratorio e pertanto queste sono riportate con frequenza "non nota".

- Ipertensione

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, Riduzione dell'ematocrito, Neutropenia, Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non nota	Aumento del potassio sierico, Iponatriemia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie vascolari</b>	
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non nota	Angioedema, Eruzione cutanea, Prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non nota	Insufficienza renale e danno renale, aumento della creatinina sierica

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Affaticamento

### *Popolazione pediatrica*

#### *Iperensione*

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco in 561 pazienti pediatrici dai 6 ai 18 anni di età. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, nessuna differenza rilevante in termini di tipologia, frequenza e gravità delle reazioni avverse sono state identificate tra il profilo di sicurezza per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni che tra quello in precedenza riportato per i pazienti adulti.

Lo sviluppo neurocognitivo e la valutazione dei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 16 anni di età non hanno rivelato effetti negativi clinicamente rilevante generale dopo il trattamento con Valsartan Liconsa fino a un anno.

In uno studio in doppio cieco randomizzato in 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, che è stato seguito da un'estensione dello studio in aperto di un anno, sono stati osservati due morti e casi isolati di marcati aumenti delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva significative comorbidità. Non è stata stabilita una relazione causale con Valsartan Liconsa. In un secondo studio in cui 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni sono stati randomizzati, significativi aumenti delle transaminasi epatiche o il decesso è avvenuto con il trattamento con valsartan.

L'iperkaliemia è stata osservata più frequentemente in bambini e adolescenti di età compresa dai 6 ai 18 anni con malattia renale cronica sottostante.

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati nei pazienti adulti post-infarto miocardico e/o con insufficienza cardiaca differisce dal profilo di sicurezza generale osservato nei pazienti con ipertensione.

Questa osservazione può essere correlata alla patologia sottostante. Le reazioni avverse osservate nei pazienti adulti post-infarto miocardico e/o con insufficienza cardiaca sono riportate di seguito:

- Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca (studiato in soli pazienti adulti)

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio sierico, iponatriemia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Capogiri, Capogiri posturali
Non comune	Sincope, Cefalea
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini

<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Insufficienza cardiaca
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione, Ipotensione ortostatica
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Nausea, Diarrea
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Angioedema
Non nota	Eruzione cutanea, Prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Insufficienza renale e danno renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Astenia, Affaticamento

#### Segnalazione delle sospette reazioni avverse

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

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Il sovradosaggio di Valsartan Liconsa può provocare una marcata ipotensione, che in determinate circostanze può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

### Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione di condizioni circolatorie stabili.

Se si manifesta ipotensione si deve prendere una corretta posizione supina e devono essere prese adeguate misure necessarie per la correzione del volume ematico.

Valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è uno specifico, potente antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT1, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT1 attuato da valsartan, può stimolare i recettori AT2 non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT1. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT1 ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT1 (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT2. Valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (noto anche come chininasi II) che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ( $P < 0,05$ ) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ( $P < 0,05$ ).

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

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

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

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

(iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### Ipertensione

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

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore e il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta l'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e gli effetti massimi vengono ottenuti entro 4 settimane e mantenuti nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di Valsartan Liconsa non è stata associata a fenomeni di ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

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

Lo studio Valsartan Liconsa Reduction of Proteinuria (DROP) ha studiato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'UAE in 391 pazienti ipertesi (BP=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati a uno di 3 diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95%CI: 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%CI: 31% a 54%). E' risultato che 160-320 mg di valsartan hanno prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

### Infarto miocardico recente

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

L'endpoint primario era il tempo di insorgenza della mortalità per tutte le cause.

Valsartan è risultato efficace quanto captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause dopo un infarto miocardico. La mortalità per tutte le cause è stata simile nei gruppi trattati con valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). L'associazione di valsartan con captopril non ha aggiunto ulteriori benefici al captopril solo somministrato in monoterapia. Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril nella mortalità per tutte le cause in base a età,

genere, razza, terapie o patologia di base. Valsartan è risultato anche efficace nel prolungare il tempo di insorgenza e nel ridurre la mortalità cardiovascolare, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, la recidiva di infarto miocardico, l'arresto cardiaco rianimato e l'ictus non fatale (endpoint secondario composito).

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

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

#### Insufficienza cardiaca

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

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

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore (n=366) i benefici relativi alla morbilità sono stati superiori. In tale sottogruppo la mortalità dovuta a tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: -6% a 58%) (17,3% valsartan contro 27,1% placebo) e il rischio composito mortalità e morbilità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan contro 42,5% placebo).

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

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresa la dispnea, l'affaticamento, l'edema e i rantoli in confronto al placebo. Rispetto al placebo, i pazienti trattati con valsartan avevano una qualità di vita migliore all'endpoint, come

dimostrato dalla variazione di punteggio del Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life, rispetto al basale. Rispetto a placebo, all'endpoint la frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan era significativamente aumentata e il LVIDD significativamente ridotto rispetto al basale.

### *Popolazione pediatrica*

#### Iperensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in quattro studi clinici randomizzati, in doppio cieco condotti in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e 165 pazienti pediatrici da 1 a 6 anni di età.

Patologie renali e urinarie e l'obesità sono state le condizioni mediche di base più comuni che potevano potenzialmente contribuire all'ipertensione dei bambini arruolati in questi studi.

#### L'esperienza clinica nei bambini pari o superiore a 6 anni di età

In uno studio clinico su 261 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni di età, i pazienti con peso < 35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg di valsartan compresse al giorno (dosi alte, basse, medie) e i pazienti con peso  $\geq$  35 kg hanno ricevuto 20, 80, e 160 mg di valsartan compresse al giorno (dosi alte, basse, medie). Dopo 2 settimane, valsartan ha ridotto la pressione sia sistolica che diastolica in modo dose-dipendente.

Complessivamente i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica rispettivamente di 8, 10, 12 mmHg rispetto al basale. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati, o per continuare a ricevere la stessa dose di valsartan o per passare al placebo.

Nei pazienti che hanno continuato a ricevere le dosi medio e alte di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era -4 e -7 mmHg più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nei pazienti trattati con la dose bassa di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era simile a quella dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nel complesso, l'effetto antipertensivo dose dipendente di valsartan è risultato costante 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 eleggibili sono stati randomizzati a ricevere valsartan o enalapril compresse per 12 settimane. I bambini di peso compreso tra  $\geq$  18 kg e < 35 kg hanno ricevuto 80 mg di valsartan o enalapril 10 mg; quelli di peso compreso tra  $\geq$  35 kg e < 80 kg hanno ricevuto 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril; quei di peso  $\geq$  80 kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o enalapril 40 mg. La riduzione della pressione sistolica è risultata paragonabile nei pazienti trattati con valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (valore p di non inferiorità < 0,0001). Risultati simili sono stati osservati per la pressione diastolica, con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg rispettivamente con valsartan ed enalapril.

#### L'esperienza clinica nei bambini con meno di 6 anni di età

Due studi clinici sono stati condotti in pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni, rispettivamente con 90 e 75 pazienti. In questi studi nessun bambino di età inferiore a 1 anno è stato arruolato. Nel primo studio, l'efficacia di valsartan è stata confermata rispetto al placebo, ma non è stata dimostrata una correlazione dose-risposta. Nel secondo studio, dosi più alte di valsartan sono state associate con una maggiore riduzione pressoria, ma il trend dose-risposta non hanno raggiunto una statistica significativa e la differenza nel trattamento rispetto al placebo non è stata significativa.

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con valsartan nell'insufficienza cardiaca e nell'insufficienza cardiaca dopo infarto del miocardio recente in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica. Per informazioni sull'uso in pediatria vedere il paragrafo 4.2.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento:

Dopo somministrazione per via orale di valsartan da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2–4 ore. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, pertanto valsartan può essere assunto con o senza cibo.

### Distribuzione:

Il volume di distribuzione di valsartan allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, indicando così che valsartan non si distribuisce ampiamente nei tessuti. Valsartan è altamente (94–97%) legato alle proteine sieriche, principalmente all'albumina sierica.

### Biotrasformazione:

Valsartan non viene biotrasformato in misura elevata, in quanto soltanto circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

### Eliminazione:

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ( $t_{1/2\alpha} < 1$  ora e  $t_{1/2\beta}$  di circa 9 ore). Valsartan viene escreto principalmente per eliminazione biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e attraverso i reni nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

### Pazienti con insufficienza cardiaca:

I tempi medi per raggiungere le concentrazioni di picco e l'emivita di eliminazione di valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C<sub>max</sub> di valsartan sono quasi proporzionali con l'aumento della dose nell'intervallo di dosaggi usato in clinica (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore di accumulo medio è di circa 1,7. La clearance apparente di valsartan in seguito a somministrazione orale è di circa 4,5 l/ora. Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'età non influenza la clearance apparente.

## **Gruppi speciali di pazienti**

### Anziani

In alcuni soggetti anziani, è stata osservata un'esposizione sistemica a valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico.

#### Ridotta funzione renale

Come ci si attenderebbe da un composto per cui la clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con danno renale (clearance della creatinina > 10 ml/min). Ad oggi non sono disponibili dati sull'uso sicuro del medicinale in pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min ed in quelli sottoposti a dialisi, quindi valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche ed è improbabile che possa essere rimosso mediante dialisi.

#### Compromissione epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene escreta nella bile, principalmente nella forma immodificata. Valsartan non va incontro ad alcuna biotrasformazione degna di nota. Nei pazienti con alterata funzionalità epatica di grado lieve-moderato è stata osservata un'esposizione (AUC) praticamente doppia di quella osservata in soggetti sani. Non è stata tuttavia osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan ed il grado della disfunzione epatica. Valsartan Liconsal non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Ridotta funzione renale

L'uso in pazienti pediatrici con clearance della creatinina < 30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600

mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima umana su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione in nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina. In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

#### *Popolazione pediatrica*

La somministrazione orale quotidiana ai ratti neonati/giovani (dal giorno postnatale 7 al giorno postnatale 70) con valsartan a bassi dosaggi, come 1 mg/kg/die (circa il 10-35 % della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno sulla base dell'esposizione sistemica) ha prodotto persistenti danni renali irreversibili. Questi effetti sopra menzionati rappresentano un effetto farmacologico atteso esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina II di tipo 1 bloccanti, tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita.

Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione negli esseri umani, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento nell'uomo. I ratti nello studio giovanile sono stati trattati con valsartan fino al giorno 70, e gli effetti sulla maturazione renale (postnatali 4-6 settimane) non possono essere esclusi. La maturazione della funzionalità renale è un processo in corso entro il primo anno di vita negli esseri umani. Di conseguenza, una rilevanza clinica nei bambini < 1 anno di età non può essere esclusa, mentre i dati preclinici non indicano un problema di sicurezza per i bambini di età superiore a 1 anno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)

Silice colloidale anidra (E 551)

Sorbitolo (E-420)

Magnesio carbonato (E 504)

Amido di mais pregelatinizzato

Povidone K-25 (E 1201)

Sodio stearilfumarato

Sodio laurilsolfato

Crospovidone tipo A (E 1202)

#### Rivestimento

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E 464)

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 4000

Ossido di ferro rosso (E 172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nel confezionamento originale per proteggere il medicinale dall'umidità

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

Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

Confezioni da 7, 14, 28, 56, 98, 280 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Laboratorios Liconsa, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 98, 7th floor  
08028 Barcellona, Spagna

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

043336078 - "80 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336080 - "80 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336092 - "80 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336104 - "80 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336116 - "80 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336128 - "80 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione:

Rinnovo dell'autorizzazione:

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

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Valsartan Liconsa 160 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Valsartan Liconsa 160 mg compresse rivestite con film: una compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan

#### **Eccipienti:**

Valsartan Liconsa 160 mg compresse rivestite con film:

#### **Eccipienti con effetti noti:**

sorbitolo.....18,5 mg

lattosio monoidrato..... 2,2 mg

sodio..... 0,64 mg (0,03 mmol)

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Valsartan Liconsa 160 mg compresse rivestite con film: cilindriche, rivestite, marcate da un lato, compresse rivestite con un film ocra.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

##### **Ipertensione**

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale nei pazienti adulti e dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti tra i 6 e i 18 anni d'età.

##### **Infarto miocardico recente**

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

### Insufficienza cardiaca

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

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

### Posologia

#### Ipertensione

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

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

#### Infarto miocardico recente

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

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

Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto miocardico, quali trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Il trattamento concomitante con ACE inibitori non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti con infarto miocardico recente deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

#### Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per Valsartan Liconsa è di 40 mg due volte al giorno. L'aumento della dose fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno deve essere fatto ad intervalli di almeno due settimane, fino al massimo dosaggio tollerato dal paziente. Si deve considerare una riduzione della dose dei diuretici somministrati contemporaneamente. La dose massima giornaliera somministrata durante gli studi clinici è di 320 mg, in dosi divise.

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca.

Tuttavia, la tripla combinazione di un ACE inibitore, valsartan e un betabloccante o un diuretico risparmiatore di potassio non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale.

### Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

#### Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

### Danno renale

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

### Compromissione epatica

L'uso di Valsartan Liconsal 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 lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

### Popolazione pediatrica

#### Iperensione pediatrica

##### Bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg al giorno per quelli che pesano 35 kg o più. La dose deve essere regolata in base alla risposta della pressione sanguigna. Per le dosi massime studiate in studi clinici fare riferimento alla tabella qui sotto:

dosì superiori a quelle elencate non sono state studiate e sono pertanto sconsigliate.

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

##### Bambini con meno di 6 anni di età

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

##### Uso in bambini di età compresa tra 6 a 18 anni con danno renale

L'uso in pazienti pediatrici con clearance della creatinina < 30 ml/min e in pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti.

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico dovrebbero essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

##### Uso nella popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 18 anni d'età con compromissione epatica

Come negli 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). Vi è una limitata esperienza clinica con valsartan in pazienti pediatrici con lieve o moderata compromissione epatica. In questi pazienti la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

##### Insufficienza cardiaca pediatrica e infarto del miocardio recente

Valsartan non è raccomandato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca o nell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

### Modo di somministrazione

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Iperkaliemia

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

##### Pazienti sodio e/o volume depleti

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

##### Stenosi dell'arteria renale

Non è stata stabilita la sicurezza dell'impiego di Valsartan Liconsa nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi di un rene solo.

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

##### Trapianto di rene

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza d'impiego di Valsartan Liconsa nei pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

##### Iperaldosteronismo primario

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

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

Come per tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

##### Ridotta funzione renale

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego nei pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min ed in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere utilizzato con cautela in

questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina > 10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, senza colestasi, Valsartan Liconsa deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 and 5.2).

#### Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 and 4.6).

#### Infarto miocardico recente

La somministrazione combinata di captopril e valsartan non ha evidenziato alcun beneficio clinico addizionale, mentre il rischio di indesiderati eventi avversi è aumentato in confronto al trattamento con le rispettive terapie (vedi paragrafi 4.2 e 5.1). L'associazione di valsartan con un ACE inibitore non è pertanto raccomandata.

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

L'uso di Valsartan Liconsa nei pazienti in post-infarto miocardico produce generalmente una riduzione della pressione arteriosa, ma non è di solito necessario interrompere la terapia a causa di un'ipotensione sintomatica persistente, purché vengano utilizzati i dosaggi consigliati (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza cardiaca

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

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

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

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

può essere escluso che l'uso di Valsartan Liconsa possa essere associato a un peggioramento della funzionalità renale.

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

#### Anamnesi di angioedema

L'angioedema, incluso il gonfiore del laringe e della glottide, che causano ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua è stato segnalato nei pazienti trattati con valsartan; alcuni di questi pazienti avevano una precedente esperienza di angioedema con altri farmaci, tra cui ACE gli inibitori. Valsartan Liconsa deve essere immediatamente interrotto nei pazienti che sviluppano angioedema, e non deve essere ri-somministrato (vedere paragrafo 4.8).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### Popolazione pediatrica

##### Ridotta funzione renale

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

##### Funzionalità epatica compromessa

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

##### **Avvertenze relative agli eccipienti:**

Questo farmaco contiene sorbitolo. I pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi (insufficienza osservata in certe popolazioni della Lapponia) o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio per dose; cioè è praticamente “senza sodio”.

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

### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina (RAS) con ARB, ACE-inibitori, o aliskiren

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

L'uso concomitante non è raccomandato.

#### Litio

In caso di uso concomitante di ACE inibitori, sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A causa della mancanza di esperienza sull'impiego contemporaneo di valsartan e litio, tale associazione non è raccomandata. Nel caso l'uso della combinazione risultasse necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

*Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio e altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio*

Qualora fosse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli sierici del potassio.

#### Uso concomitante che richiede cautela

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

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in associazione a FANS, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e indurre un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

#### Trasportatori

I dati in vitro indicano che valsartan è un substrato del trasportatore della captazione epatica OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questo risultato è sconosciuta. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore del re-uptake (es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore d'efflusso (es. ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica a valsartan. Prestare appropriata attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi farmaci.

#### Altri

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

#### Popolazione pediatrica

Nell'ipertensione dei bambini e degli adolescenti, dove le anomalie renali sono comuni, si raccomanda cautela con l'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina angiotensina aldosterone in quanto possono aumentare il potassio sierico. La funzione renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati.

## **4.6 Fertilità gravidanza e allattamento**

## Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRA, rischi simili possono esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA.

Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se dovesse verificarsi esposizione ad un AIIRA a partire 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 paragrafi 4.3 e 4.4).

## Allattamento

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

## Fertilità

Valsartan Liconsa non ha avuto effetti negativi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine con dosi orali fino a 200 mg/kg/die. Questa dose è di 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg / die per un paziente di 60 kg).

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

Non sono stati effettuati studi relativi all'effetto sulla capacità di guidare veicoli. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari; si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è coerente con la farmacologia di valsartan.

L'incidenza delle reazioni avverse non è sembrata essere correlata alla dose o alla durata del trattamento né è stata individuata alcuna associazione con il sesso, l'età o l'etnia.

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nei risultati degli esami di laboratorio sono elencate nella tabella che segue secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente definizione:

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

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

non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ),

rara ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ),

molto rara ( $<1/10.000$ ),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile attribuire una frequenza alle reazioni avverse segnalate nel corso dell'esperienza postmarketing e nei risultati degli esami di laboratorio e pertanto queste sono riportate con frequenza "non nota".

- Ipertensione

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, Riduzione dell'ematocrito, Neutropenia, Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non nota	Aumento del potassio sierico, Iponatriemia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie vascolari</b>	
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non nota	Angioedema, Eruzione cutanea, Prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non nota	Insufficienza renale e danno renale, aumento della creatinina sierica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	

Non comune	Affaticamento
------------	---------------

### *Popolazione pediatrica*

#### *Iperensione*

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco in 561 pazienti pediatrici dai 6 ai 18 anni di età. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, nessuna differenza rilevante in termini di tipologia, frequenza e gravità delle reazioni avverse sono state identificate tra il profilo di sicurezza per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni che tra quello in precedenza riportato per i pazienti adulti.

Lo sviluppo neurocognitivo e la valutazione dei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 16 anni di età non hanno rivelato effetti negativi clinicamente rilevante generale dopo il trattamento con Valsartan Liconsà fino a un anno.

In uno studio in doppio cieco randomizzato in 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, che è stato seguito da un'estensione dello studio in aperto di un anno, sono stati osservati due morti e casi isolati di marcati aumenti delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva significative comorbidità. Non è stata stabilita una relazione causale con Valsartan Liconsà. In un secondo studio in cui 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni sono stati randomizzati, significativi aumenti delle transaminasi epatiche o il decesso è avvenuto con il trattamento con valsartan.

L'iperkaliemia è stata osservata più frequentemente in bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni con malattia renale cronica sottostante.

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati nei pazienti adulti post-infarto miocardico e/o con insufficienza cardiaca differisce dal profilo di sicurezza generale osservato nei pazienti con ipertensione.

Questa osservazione può essere correlata alla patologia sottostante. Le reazioni avverse osservate nei pazienti adulti post-infarto miocardico e/o con insufficienza cardiaca sono riportate di seguito:

- Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca (studiato in soli pazienti adulti)

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio sierico, iponatriemia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Capogiri, Capogiri posturali
Non comune	Sincope, Cefalea
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie cardiache</b>	

Non comune	Insufficienza cardiaca
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione, Ipotensione ortostatica
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Nausea, Diarrea
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Angioedema
Non nota	Eruzione cutanea, Prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Insufficienza renale e danno renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Astenia, Affaticamento

#### Segnalazione delle sospette reazioni avverse

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Sintomi

Il sovradosaggio di Valsartan Liconsu può provocare una marcata ipotensione, che in determinate circostanze può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

##### Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione di condizioni circolatorie stabili.

Se si manifesta ipotensione si deve prendere una corretta posizione supina e devono essere prese adeguate misure necessarie per la correzione del volume ematico..

Valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è uno specifico, potente antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT1, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT1 attuato da valsartan, può stimolare i recettori AT2 non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT1. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT1 ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT1 (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT2. Valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (noto anche come chininasi II) che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ( $P < 0,05$ ) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ( $P < 0,05$ ).

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

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

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

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

### Ipertensione

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

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore e il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta l'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e gli effetti massimi vengono ottenuti entro 4 settimane e mantenuti nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di Valsartan Liconsa non è stata associata a fenomeni di ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

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

Lo studio Valsartan Liconsa Reduction of Proteinuria (DROP) ha studiato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'UAE in 391 pazienti ipertesi (BP=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati a uno di 3 diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95%CI: 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%CI: 31% a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan hanno prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

#### Infarto miocardico recente

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

L'endpoint primario era il tempo di insorgenza della mortalità per tutte le cause.

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

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

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

### Insufficienza cardiaca

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

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

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore (n=366) i benefici relativi alla morbilità sono stati superiori. In tale sottogruppo la mortalità dovuta a tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: -6% a 58%) (17,3% valsartan contro 27,1% placebo) e il rischio composito mortalità e morbilità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan contro 42,5% placebo).

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

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresa la dispnea, l'affaticamento, l'edema e i rantoli in confronto al placebo. Rispetto al placebo, i pazienti trattati con valsartan avevano una qualità di vita migliore all'endpoint, come dimostrato dalla variazione di punteggio del Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life, rispetto al basale. Rispetto a placebo, all'endpoint la frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan era significativamente aumentata e il LVIDD significativamente ridotto rispetto al basale.

## *Popolazione pediatrica*

### Iperensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in quattro studi clinici randomizzati, in doppio cieco condotti in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e 165 pazienti pediatrici da 1 a 6 anni di età.

Patologie renali e urinarie e l'obesità sono state le condizioni mediche di base più comuni che potevano potenzialmente contribuire all' ipertensione dei bambini arruolati in questi studi.

### L'esperienza clinica nei bambini pari o superiore a 6 anni di età

In uno studio clinico su 261 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni di età, i pazienti con peso < 35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg di valsartan compresse al giorno (dosi alte, basse, medie) e i pazienti con peso  $\geq$  35 kg hanno ricevuto 20, 80, e 160 mg di valsartan compresse al giorno (dosi alte, basse, medie). Dopo 2 settimane, valsartan ha ridotto la pressione sia sistolica che diastolica in modo dose -dipendente.

Complessivamente i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica rispettivamente di 8, 10, 12 mmHg rispetto al basale , . I pazienti sono stati nuovamente randomizzati, o per continuare a ricevere la stessa dose di valsartan o per passare al placebo.

Nei pazienti che hanno continuato a ricevere le dosi medio e alte di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era -4 e -7 mmHg più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nei pazienti trattati con la dose bassa di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era simile a quella dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nel complesso, l'effetto antipertensivo dose dipendente di valsartan è risultato costante 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 eleggibili sono stati randomizzati a ricevere valsartan o enalapril compresse per 12 settimane. I bambini di peso compreso tra  $\geq$  18 kg e < 35 kg hanno ricevuto 80 mg di valsartan o enalapril 10 mg; quelli di peso compreso tra  $\geq$  35 kg e < 80 kg hanno ricevuto 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril; quei di peso  $\geq$  80 kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o enalapril 40 mg. La riduzione della pressione sistolica è risultata paragonabili nei pazienti trattati con valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (valore p di non inferiorità < 0,0001). Risultati simili sono stati osservati per la pressione diastolica, con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg rispettivamente con valsartan ed enalapril.

### L'esperienza clinica nei bambini con meno di 6 anni di età

Due studi clinici sono stati condotti in pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni, rispettivamente con 90 e 75 pazienti. In questi studi nessun bambino di età inferiore a 1 anno è stato arruolato. Nel primo studio, l'efficacia di valsartan è stata confermata rispetto al placebo, ma non è stata dimostrata una correlazione dose- risposta. Nel secondo studio, dosi più alte di valsartan sono state associate con una maggiore riduzione pressoria, ma il trend dose-risposta non hanno raggiunto una statistica significativa e la differenza nel trattamento rispetto al placebo non è stata significativa.

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con valsartan nell'insufficienza cardiaca e nell'insufficienza cardiaca dopo infarto del

miocardio recente in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica. Per informazioni sull'uso in pediatria vedere il paragrafo 4.2.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento:

Dopo somministrazione per via orale di valsartan da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2–4 ore. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, pertanto valsartan può essere assunto con o senza cibo.

### Distribuzione:

Il volume di distribuzione di valsartan allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, indicando così che valsartan non si distribuisce ampiamente nei tessuti. Valsartan è altamente (94–97%) legato alle proteine sieriche, principalmente all'albumina sierica.

### Biotrasformazione:

Valsartan non viene biotrasformato in misura elevata, in quanto soltanto circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

### Eliminazione:

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ( $t_{1/2\alpha} < 1$  ora e  $t_{1/2\beta}$  di circa 9 ore). Valsartan viene escreto principalmente per eliminazione biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e attraverso i reni nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

### Pazienti con insufficienza cardiaca:

I tempi medi per raggiungere le concentrazioni di picco e l'emivita di eliminazione di valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C<sub>max</sub> di valsartan sono quasi proporzionali con l'aumento della dose nell'intervallo di dosaggi usato in clinica (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore di accumulo medio è di circa 1,7. La clearance apparente di valsartan in seguito a somministrazione orale è di circa 4,5 l/ora. Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'età non influenza la clearance apparente.

## **Gruppi speciali di pazienti**

### Anziani

In alcuni soggetti anziani, è stata osservata un'esposizione sistemica a valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico.

### Ridotta funzione renale

Come ci si attenderebbe da un composto per cui la clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e

l'esposizione sistemica a valsartan. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con danno renale (clearance della creatinina > 10 ml/min). Ad oggi non sono disponibili dati sull'uso sicuro del medicinale in pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min ed in quelli sottoposti a dialisi, quindi valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche ed è improbabile che possa essere rimosso mediante dialisi.

#### Compromissione epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene escreta nella bile, principalmente nella forma immodificata. Valsartan non va incontro ad alcuna biotrasformazione degna di nota. Nei pazienti con alterata funzionalità epatica di grado lieve-moderato è stata osservata un'esposizione (AUC) praticamente doppia di quella osservata in soggetti sani. Non è stata tuttavia osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan ed il grado della disfunzione epatica. Valsartan Liconsal non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

In uno studio su 26 pazienti ipertesi pediatrici (età 1-16 anni) ai quali è stata somministrata una singola dose di una sospensione di valsartan (in media da 0,9 a 2 mg / kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan è risultata paragonabile in tutta la fascia di età compresa tra 1 e 16 anni e simile a quella degli adulti trattati con la stessa formulazione.

#### Ridotta funzione renale

L'uso in pazienti pediatrici con clearance della creatinina < 30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima umana su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

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

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

### *Popolazione pediatrica*

La somministrazione orale quotidiana ai ratti neonati/giovani (dal giorno postnatale 7 al giorno postnatale 70) con valsartan a bassi dosaggi, come 1 mg/kg/die (circa il 10-35 % della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno sulla base dell'esposizione sistemica) ha prodotto persistenti danni renali irreversibili. Questi effetti sopra menzionati rappresentano un effetto farmacologico atteso esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina II di tipo I bloccanti, tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita.

Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione negli esseri umani, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento nell'uomo. I ratti nello studio giovanile sono stati trattati con valsartan fino al giorno 70, e gli effetti sulla maturazione renale (postnatali 4-6 settimane) non possono essere esclusi. La maturazione della funzionalità renale è un processo in corso entro il primo anno di vita negli esseri umani. Di conseguenza, una rilevanza clinica nei bambini < 1 anno di età non può essere esclusa, mentre i dati preclinici non indicano un problema di sicurezza per i bambini di età superiore a 1 anno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina (E 460)

Silice colloidale anidra (E 551)

Sorbitolo (E-420)

Magnesio carbonato (E 504)

Amido di mais pregelatinizzato

Povidone K-25 (E 1201)

Sodio stearilfumarato

Sodio laurilsolfato

Crospovidone tipo A (E 1202)

#### *Rivestimento*

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E 464)

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 4000

Ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro marrone (E 172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nel confezionamento originale per proteggere il medicinale dall'umidità

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

Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

Confezioni da 7, 14, 28, 56, 98, 280 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Laboratorios Liconsa, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 98, 7th floor  
08028 Barcellona, Spagna

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

043336130 - "160 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336142 - "160 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336155 - "160 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336167 - "160 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336179 - "160 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336181 - "160 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione:  
Rinnovo dell'autorizzazione:

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

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Valsartan Liconsa 320 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Valsartan Liconsa 320 mg compresse rivestite con film: una compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan.

#### **Eccipienti:**

Valsartan Liconsa 320 mg compresse rivestite con film:

#### Eccipienti con effetti noti:

sorbitolo.....37,0 mg  
lattosio monoidrato..... 4,3 mg  
sodio..... 1,28 mg (0,06 mmol)

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Valsartan Liconsa 320 mg compresse rivestite con film: oblunghe, rivestite, marcate da un lato, compresse rivestite con film grigiastro-violetto.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

##### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale nei pazienti adulti e dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti tra i 6 e i 18 anni d'età.

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

##### Posologia

##### Ipertensione

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

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

#### Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

##### Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

##### Danno renale

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

##### Compromissione epatica

L'uso di Valsartan Liconsa 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 lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

##### Popolazione pediatrica

##### Ipertensione pediatrica

##### Bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg al giorno per quelli che pesano 35 kg o più. La dose deve essere regolata in base alla risposta della pressione sanguigna. Per le dosi massime studiate in studi clinici fare riferimento alla tabella qui sotto:

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

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

##### Bambini con meno di 6 anni di età

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

##### Uso in bambini di età compresa tra 6 a 18 anni con danno renale

L'uso in pazienti pediatriche con clearance della creatinina < 30 ml/min e in pazienti pediatriche sottoposti a dialisi non è stato studiato, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti.

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatriche con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico dovrebbero essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

##### Uso nella popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 18 anni d'età con compromissione epatica

Come negli 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). Vi è una limitata esperienza clinica con valsartan in pazienti pediatrici con lieve o moderata compromissione epatica. In questi pazienti la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

#### Insufficienza cardiaca pediatrica e infarto del miocardio recente

Valsartan non è raccomandato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca o nell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### Modo di somministrazione

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

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

#### Iperkaliemia

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

#### Pazienti sodio e/o volume depleti

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

#### Stenosi dell'arteria renale

Non è stata stabilita la sicurezza dell'impiego di Valsartan Liconsa nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi di un rene solo.

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

#### Trapianto di rene

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza d'impiego di Valsartan Liconsa nei pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

#### Iperaldosteronismo primario

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

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

Come per tutti gli altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

#### Ridotta funzione renale

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

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, senza colestasi, Valsartan Liconsa deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 and 5.2).

#### Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 and 4.6).

#### Anamnesi di angioedema

L'angioedema, incluso il gonfiore del laringe e della glottide, che causano ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua è stato segnalato nei pazienti trattati con valsartan; alcuni di questi pazienti avevano una precedente esperienza di angioedema con altri farmaci, tra cui ACE gli inibitori. Valsartan Liconsa deve essere immediatamente interrotto nei pazienti che sviluppano angioedema, e non deve essere ri-somministrato (vedere paragrafo 4.8).

#### Altre condizioni in seguito alla stimolazione del sistema renina-angiotensina

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

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### Popolazione pediatrica

##### Ridotta funzione renale

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

##### Funzionalità epatica compromessa

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

##### Avvertenze relative agli eccipienti:

Questo farmaco contiene sorbitolo. I pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp-lattasi (insufficienza osservata in certe popolazioni della Lapponia) o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Questo medicinale contiene meno di 23 mg di sodio per dose; cioè è praticamente “senza sodio”.

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

##### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina (RAS) con ARB, ACE-inibitori, o aliskiren

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

L'uso concomitante non è raccomandato.

##### Litio

In caso di uso concomitante di ACE inibitori, sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A causa della mancanza di esperienza sull'impiego contemporaneo di valsartan e litio, tale associazione non è raccomandata. Nel caso l'uso della combinazione risultasse necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

*Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio e altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio*

Qualora fosse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli sierici del potassio.

##### Uso concomitante che richiede cautela

*Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della COX-2, acido*

*acetilsalicilico (> 3 g/die), e FANS non selettivi*

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in associazione a FANS, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e indurre un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

#### Trasportatori

I dati in vitro indicano che valsartan è un substrato del trasportatore della captazione epatica OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questo risultato è sconosciuta. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore del re-uptake (es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore d'efflusso (es. ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica a valsartan. Prestare appropriata attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi farmaci.

#### Altri

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

#### Popolazione pediatrica

Nell'ipertensione dei bambini e degli adolescenti, dove le anomalie renali sono comuni, si raccomanda cautela con l'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina angiotensina aldosterone in quanto possono aumentare il potassio sierico. La funzione renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati.

## **4.6 Fertilità gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRA, rischi simili possono esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA.

Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se dovesse verificarsi esposizione ad un AIIRA a partire 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 paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

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

#### Fertilità

Valsartan Liconsa non ha avuto effetti negativi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine con dosi orali fino a 200 mg/kg/die. Questa dose è di 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg / die per un paziente di 60 kg).

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

Non sono stati effettuati studi relativi all'effetto sulla capacità di guidare veicoli. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari; si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è coerente con la farmacologia di valsartan.

L'incidenza delle reazioni avverse non è sembrata essere correlata alla dose o alla durata del trattamento né è stata individuata alcuna associazione con il sesso, l'età o l'etnia.

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nei risultati degli esami di laboratorio sono elencate nella tabella che segue secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente definizione:

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

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

non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ),

rara ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ),

molto rara ( $<1/10.000$ ),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile attribuire una frequenza alle reazioni avverse segnalate nel corso dell'esperienza postmarketing e nei risultati degli esami di laboratorio e pertanto queste sono riportate con frequenza "non nota".

- Ipertensione

Agenzia Italiana del Farmaco

Non nota	Riduzione dell'emoglobina, Riduzione dell'ematocrito, Neutropenia, Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non nota	Aumento del potassio sierico, Iponatriemia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie vascolari</b>	
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non nota	Angioedema, Eruzione cutanea, Prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non nota	Insufficienza renale e danno renale, aumento della creatinina sierica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Affaticamento

### *Popolazione pediatrica*

#### *Ipertensione*

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco in 561 pazienti pediatrici dai 6 ai 18 anni di età. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, nessuna differenza rilevante in termini di tipologia, frequenza e gravità delle reazioni avverse sono state identificate tra il profilo di sicurezza per i pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni che tra quello in precedenza riportato per i pazienti adulti.

Lo sviluppo neurocognitivo e la valutazione dei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 16 anni di età non hanno rivelato effetti negativi clinicamente rilevante generale dopo il trattamento con Valsartan Liconsa fino a un anno.

In uno studio in doppio cieco randomizzato in 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, che è stato seguito da un'estensione dello studio in aperto di un anno, sono stati osservati due morti e casi isolati di marcati aumenti delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva significative comorbidità. Non è stata stabilita una relazione causale con Valsartan Liconsa. In un secondo studio in cui 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni sono stati randomizzati, significativi aumenti delle transaminasi epatiche o il decesso è avvenuto con il trattamento con valsartan.

L'iperkaliemia è stata osservata più frequentemente in bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e i 18 anni con malattia renale cronica sottostante.

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati nei pazienti adulti post-infarto miocardico e/o con insufficienza cardiaca differisce dal profilo di sicurezza generale osservato nei pazienti con ipertensione.

Questa osservazione può essere correlata alla patologia sottostante. Le reazioni avverse osservate nei pazienti adulti post-infarto miocardico e/o con insufficienza cardiaca sono riportate di seguito:

- Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca (studiato in soli pazienti adulti)

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio sierico, iponatriemia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Capogiri, Capogiri posturali
Non comune	Sincope, Cefalea
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Insufficienza cardiaca
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione, Ipotensione ortostatica
Non nota	Vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Nausea, Diarrea
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Angioedema
Non nota	Eruzione cutanea, Prurito
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non nota	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Insufficienza renale e danno renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Astenia, Affaticamento

#### Segnalazione delle sospette reazioni avverse

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

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

Il sovradosaggio di Valsartan Liconsa può provocare una marcata ipotensione, che in determinate circostanze può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

#### Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione di condizioni circolatorie stabili.

Se si manifesta ipotensione si deve prendere una corretta posizione supina e devono essere prese adeguate misure necessarie per la correzione del volume ematico.

Valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Valsartan è uno specifico, potente antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT1, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT1 attuato da valsartan, può stimolare i recettori AT2 non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT1. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT1 ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT1 (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT2. Valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (noto anche come chininasi II) che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ( $P < 0,05$ ) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ( $P < 0,05$ ).

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

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

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

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

### Iperensione

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

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore e il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta l'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e gli effetti massimi vengono ottenuti entro 4 settimane e mantenuti nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di Valsartan Liconsa non è stata associata a fenomeni di ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

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

Lo studio Valsartan Liconsa Reduction of Proteinuria (DROP) ha studiato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'UAE in 391 pazienti ipertesi (BP=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati a uno di 3 diversi dosaggi di valsartan (160,

320 e 640 mg/od) e trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95%CI: 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%CI: 31% a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan hanno prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

### Popolazione pediatrica Ipertensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in quattro studi clinici randomizzati, in doppio cieco condotti in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e 165 pazienti pediatrici da 1 a 6 anni di età.

Patologie renali e urinarie e l'obesità sono state le condizioni mediche di base più comuni che potevano potenzialmente contribuire all'ipertensione dei bambini arruolati in questi studi.

#### L'esperienza clinica nei bambini pari o superiore a 6 anni di età

In uno studio clinico su 261 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni di età, i pazienti con peso < 35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg di valsartan compresse al giorno (dosi alte, basse, medie) e i pazienti con peso  $\geq$  35 kg hanno ricevuto 20, 80, e 160 mg di valsartan compresse al giorno (dosi alte, basse, medie). Dopo 2 settimane, valsartan ha ridotto la pressione sia sistolica che diastolica in modo dose-dipendente.

Complessivamente i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica rispettivamente di 8, 10, 12 mmHg rispetto al basale. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati, o per continuare a ricevere la stessa dose di valsartan o per passare al placebo.

Nei pazienti che hanno continuato a ricevere le dosi medio e alte di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era -4 e -7 mmHg più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nei pazienti trattati con la dose bassa di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era simile a quella dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nel complesso, l'effetto antipertensivo dose dipendente di valsartan è risultato costante 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 eleggibili sono stati randomizzati a ricevere valsartan o enalapril compresse per 12 settimane. I bambini di peso compreso tra  $\geq$  18 kg e < 35 kg hanno ricevuto 80 mg di valsartan o enalapril 10 mg; quelli di peso compreso tra  $\geq$  35 kg e < 80 kg hanno ricevuto 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril; quei di peso  $\geq$  80 kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o enalapril 40 mg. La riduzione della pressione sistolica è risultata paragonabile nei pazienti trattati con valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (valore p di non inferiorità < 0,0001). Risultati simili sono stati osservati per la pressione diastolica, con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg rispettivamente con valsartan ed enalapril.

#### L'esperienza clinica nei bambini con meno di 6 anni di età

Due studi clinici sono stati condotti in pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni, rispettivamente con 90 e 75 pazienti. In questi studi nessun bambino di età inferiore a 1 anno è stato arruolato. Nel primo studio, l'efficacia di valsartan è stata confermata rispetto al placebo, ma non è stata dimostrata una correlazione dose- risposta. Nel secondo studio, dosi più alte di valsartan sono state

associate con una maggiore riduzione pressoria, ma il trend dose-risposta non hanno raggiunto una statistica significativa e la differenza nel trattamento rispetto al placebo non è stata significativa. A causa di queste incongruenze, valsartan non è raccomandato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.8).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con valsartan nell'insufficienza cardiaca e nell'insufficienza cardiaca dopo infarto del miocardio recente in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica. Per informazioni sull'uso in pediatria vedere il paragrafo 4.2.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento:

Dopo somministrazione per via orale di valsartan da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2–4 ore. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, pertanto valsartan può essere assunto con o senza cibo.

### Distribuzione:

Il volume di distribuzione di valsartan allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, indicando così che valsartan non si distribuisce ampiamente nei tessuti. Valsartan è altamente (94–97%) legato alle proteine sieriche, principalmente all'albumina sierica.

### Biotrasformazione:

Valsartan non viene biotrasformato in misura elevata, in quanto soltanto circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

### Eliminazione:

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ( $t_{1/2\alpha} < 1$  ora e  $t_{1/2\beta}$  di circa 9 ore). Valsartan viene escreto principalmente per eliminazione biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e attraverso i reni nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

## **Gruppi speciali di pazienti**

### Anziani

In alcuni soggetti anziani, è stata osservata un'esposizione sistemica a valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico.

### Ridotta funzione renale

Come ci si attenderebbe da un composto per cui la clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio nei

pazienti con danno renale (clearance della creatinina > 10 ml/min). Ad oggi non sono disponibili dati sull'uso sicuro del medicinale in pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min ed in quelli sottoposti a dialisi, quindi valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche ed è improbabile che possa essere rimosso mediante dialisi.

#### Compromissione epatica

Circa il 70% della dose assorbita viene escreta nella bile, principalmente nella forma immodificata. Valsartan non va incontro ad alcuna biotrasformazione degna di nota. Nei pazienti con alterata funzionalità epatica di grado lieve-moderato è stata osservata un'esposizione (AUC) praticamente doppia di quella osservata in soggetti sani. Non è stata tuttavia osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan ed il grado della disfunzione epatica. Valsartan Liconsal non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

In uno studio su 26 pazienti ipertesi pediatrici (età 1-16 anni) ai quali è stata somministrata una singola dose di una sospensione di valsartan (in media da 0,9 a 2 mg / kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan è risultata paragonabile in tutta la fascia di età compresa tra 1 e 16 anni e simile a quella degli adulti trattati con la stessa formulazione.

#### Ridotta funzione renale

L'uso in pazienti pediatrici con clearance della creatinina < 30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, quindi valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima umana su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

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

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

### *Popolazione pediatrica*

La somministrazione orale quotidiana ai ratti neonati/giovani (dal giorno postnatale 7 al giorno postnatale 70) con valsartan a bassi dosaggi, come 1 mg/kg/die (circa il 10-35 % della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno sulla base dell'esposizione sistemica) ha prodotto persistenti danni renali irreversibili. Questi effetti sopra menzionati rappresentano un effetto farmacologico atteso esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina II di tipo I bloccanti, tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita.

Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione negli esseri umani, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento nell'uomo. I ratti nello studio giovanile sono stati trattati con valsartan fino al giorno 70, e gli effetti sulla maturazione renale (postnatali 4-6 settimane) non possono essere esclusi. La maturazione della funzionalità renale è un processo in corso entro il primo anno di vita negli esseri umani. Di conseguenza, una rilevanza clinica nei bambini < 1 anno di età non può essere esclusa, mentre i dati preclinici non indicano un problema di sicurezza per i bambini di età superiore a 1 anno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)

Silice colloidale anidra (E 551)

Sorbitolo (E-420)

Magnesio carbonato (E 504)

Amido di mais pregelatinizzato

Povidone K-25 (E 1201)

Sodio stearilfumarato

Sodio laurilsolfato

Crospovidone tipo A (E 1202)

#### Rivestimento

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E 464)

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 4000

Ossido di ferro rosso (E 172)

Ossido di ferro marrone (E 172)

Indigotina lacca d'alluminio (E 132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nel confezionamento originale per proteggere il medicinale dall'umidità

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

Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

Confezioni da 7, 14, 28, 56, 98, 280 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Laboratorios Liconsa, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 98, 7th floor  
08028 Barcellona, Spagna

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

043336193 - "320 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336205 - "320 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336217 - "320 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336229 - "320 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336231 - "320 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
043336243 - "320 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione:

Rinnovo dell'autorizzazione:

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

Agenzia Italiana del Farmaco

**Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021**

*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).*