RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Biorax 40 mg compresse rivestite con film
Biorax 80 mg compresse rivestite con film
Biorax 160 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan
Una compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan
Una compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film di Biorax 40 mg contiene 21,11 mg di lattosio monoidrato e 0,126 mg di lecitina (contiene olio di soia)
Ogni compressa rivestita con film di Biorax 80 mg contiene 42,22 mg di lattosio monoidrato e 0,252 mg di lecitina (contiene olio di soia)
Ogni compressa rivestita con film di Biorax 160 mg contiene 84,44 mg di lattosio monoidrato e 0,504 mg di lecitina (contiene olio di soia)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Biorax 40 mg compresse: compresse rivestite con film di colore giallo, ovali, biconvesse, 9 x 4.5 mm, con una linea di incisione da un lato e segnate con "V" sull'altro lato
Biorax 80 mg compresse: compresse rivestite con film di colore rosa, rotonde, biconvesse, 8 mm di diametro, con una linea di incisione da entrambi i lati e segnate con "V" su un lato
Biorax 160 mg compresse: compresse rivestite con film di colore giallo, ovali, biconvesse, 15 x 6.5 mm, con una linea di incisione da un lato e segnate con "V" sull'altro lato

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infarto miocardico recente
Trattamento di pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica dopo infarto del miocardio recente (12 ore – 10 giorni) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

Ipertensione

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).

Trattamento dell'ipertensione essenziale

Infarto miocardico recente
Trattamento di pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica dopo infarto del miocardio recente (12 ore – 10 giorni) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Insufficienza cardiaca
Trattamento dell'insufficienza cardiaca quando non possono essere utilizzati gli inibitori dell'enzima di convesione dell'Angiotensina (ACE), oppure come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere utilizzati i beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Infarto miocardico recente
In pazienti clinicamente stabili la terapia può essere iniziata già 12 ore dopo un infarto del miocardio. Dopo una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, valsartan deve essere titolato a 40 mg, 80 mg e 160 mg due volte al giorno nelle settimane successive. La dose iniziale è indicata mediante la compressa divisibile di 40 mg. La dose massima da raggiungere è di 160 mg due volte al giorno. È generalmente raccomandato che i pazienti raggiungano la dose di 80 mg due volte al giorno, due settimane dopo l'inizio del trattamento e che la dose massima, 160 mg due volte al giorno, sia raggiunta dopo tre mesi, in base alla tollerabilità del paziente. Se si verifica ipotensione sintomatica o disfunzione renale, deve essere considerata una riduzione del dosaggio.
Valsartan può essere usato nei pazienti trattati anche con altre terapie per il periodo successivo all'infarto del miocardio, ad es. trombolitici, acido acetilsalicilico, beta bloccanti, statine e diuretici. L'uso concomitante di ACE inibitori non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
La valutazione in pazienti con un'anamnesi di infarto del miocardio deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale.

Insufficienza cardiaca
La dose iniziale raccomandata di Biorax è di 40 mg due volte al giorno. La titolazione fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno deve essere eseguita ad intervalli di almeno due settimane fino alla dose più elevata, secondo la tollerabilità del paziente. Deve essere considerata la riduzione della dose dei diuretici somministrata in concomitanza. La dose massima giornaliera somministrata nel corso degli studi clinici è stata di 320 mg in dosi separate.
Valsartan può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia non è raccomandata l'associazione tripla di un ACE inibitore, un betabloccante e valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzione renale.

Ipertensione
La dose raccomandata di Biorax è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto antiipertensivo si evidenzia sostanzialmente entro 2 settimane e i massimi effetti sono ottenuti dopo 4 settimane. In alcuni pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata, la dose può essere aumentata a 160 mg e fino ad un massimo di 320 mg. Biorax può anche essere somministrato con altri agenti antiipertensivi. L'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide fa ulteriormente diminuire la pressione in questi pazienti.

Infarto miocardico recente
In pazienti clinicamente stabili la terapia può essere iniziata già 12 ore dopo un infarto del miocardio. Dopo una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, valsartan deve essere titolato a 40 mg, 80 mg e 160 mg due volte al giorno nelle settimane successive. La dose iniziale è fornita mediante la compressa divisibile di 40 mg. La dose massima da raggiungere è di 160 mg due volte al giorno. È generalmente raccomandato che i

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).

pazienti raggiungano la dose di 80 mg due volte al giorno, due settimane dopo l'inizio del trattamento e che la dose massima,160mg due volte al giorno, sia raggiunta dopo tre mesi, in base alla tollerabilità del paziente. Se si verifica ipotensione sintomatica o disfunzione renale, deve essere considerata una riduzione del dosaggio.
Valsartan può essere usato nei pazienti trattati insieme ad altre terapie per il periodo successivo all'infarto del miocardio, ad es. trombolitici, acido acetilsalicilico, beta bloccanti, statine e diuretici. L'uso concomitante di ACE inibitori non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
La valutazione in pazienti con un'anamnesi di infarto del miocardio deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale.

Insufficienza cardiaca
La dose iniziale raccomandata di Biorax è di 40 mg due volte al giorno. La titolazione fino a 80 mg e 160 mg deve essere eseguita ad intervalli di almeno due settimane fino alla dose più elevata, secondo la tollerabilità del paziente. Deve essere considerata la riduzione della dose dei diuretici somministrati in concomitanza. La dose massima giornaliera somministrata nel corso degli studi clinici è stata di 320 mg in dosi separate.
Valsartan può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia non è raccomandata l'associazione tripla di un ACE inibitore, un betabloccante e valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzione renale.

Modo di somministrazione
Biorax può essere assunto indipendentemente dai pasti e deve essere somministrato con acqua.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali di pazienti

Pazienti anziani
Non è richiesto nessun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

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

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

Popolazione pediatrica
L'uso di Biorax non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza dei dati sulla sicurezza e l'efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, all'olio di soia, all'olio di arachidi 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 paragrafo 4.4 e 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperkaliemia
Non è raccomandato l'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli del potassio (eparina, ecc.). Deve essere eseguito un adeguato monitoraggio dei livelli di potassio.

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).

Pazienti con deplezione di sodio e/o volume
In pazienti con grave deplezione di sodio e/o volume, come quelli che ricevono dosi più alte di diuretici, in rari casi può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con valsartan. La deplezione di sodio e/o del volume deve essere corretta prima dell'inizio del trattamento con Biorax, ad es. attraverso la riduzione della dose di diuretico.

Stenosi dell'arteria renale
La sicurezza d'impiego del valsartan nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi in monorene non è stata dimostrata.
L'uso di valsartan a breve termine in dodici pazienti con ipertensione renovascolare secondaria a una stenosi monolaterale dell'arteria renale non ha indotto nessun cambiamento significativo dell'emodinamica renale, della creatinina sierica o dell'azotemia (BUN). Tuttavia, dato che altri farmaci che alterano il sistema renina-angiotensina possono aumentare l'azotemia e la creatinina sierica nei pazienti con stenosi monolaterale dell'arteria renale si raccomanda il monitoraggio della funzione renale quando i pazienti vengono trattati con valsartan.

Trapianto renale
Non sono ancora disponibili dati sulla sicurezza d'impiego del valsartan nei pazienti dopo un trapianto renale recente.

Iperaldosteronismo primario
I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con valsartan dato che il loro sistema renina-angiotensina non è attivo.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva:
Come per gli altri vasodilatatori, deve essere esercitata particolare cautela nei pazienti con stenosi aortica e mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione renale
Non è necessario nessun aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min. Non sono ancora disponibili dati sulla sicurezza dell'uso in pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min e in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica
Deve essere esercitata cautela quando valsartan è usato nei pazienti con compromissione epatica non colestatica da media a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Gravidanza
Gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II (AIIRAs) non devono essere iniziati durante la gravidanza. A meno che la terapia continuata AIIRA non sia considerata essenziale, alle pazienti che stanno pianificando una gravidanza deve essere cambiato il trattamento con un antiipertensivo alternativo per il quale si ha un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Quando è diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto, e, se appropriata, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Infarto miocardico recente
L'associazione di captopril e valsartan non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici, e invece il rischio di reazioni avverse è aumentato in confronto con il trattamento con i prodotti separatamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Perciò non è raccomandato l'uso concomitante di valsartan con un ACE inibitore.
Deve essere esercitata cautela quando si inizia un trattamento nei pazienti dopo infarto del miocardio. La valutazione dei pazienti nel periodo successivo all'infarto del miocardio deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).
L'uso del valsartan nei pazienti nel periodo successivo all'infarto del miocardio è generalmente accompagnato dalla riduzione della pressione del sangue ma di solito non è necessario interrompere il

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).

trattamento a causa di una ipotensione sintomatica continuativa, purché siano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca
Per i pazienti con insufficienza cardiaca non sono stati dimostrati i benefici clinici di una associazione tripla con ACE inibitori, beta-bloccanti e valsartan (vedere paragrafo 5.1). Questa associazione sembra apparentemente aumentare il rischio di eventi avversi e pertanto non è raccomandata.

Deve essere esercitata cautela quando si inizia un trattamento nei pazienti con insufficienza cardiaca. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzione renale (vedere paragrafo 4.2). L'uso di valsartan in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente causa una riduzione della pressione sanguigna, ma di solito non è necessario interrompere il trattamento a causa di una ipotensione sintomatica continuativa, purché siano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).
Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave) il trattamento con gli ACE-inibitori è stato associato con oliguria e/o progressiva azotemia e in rari casi con insufficienza renale acuta e/o morte. Poiché il valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di valsartan possa essere associato a compromissione della funzionalità renale.

Infarto miocardico recente
L'associazione di captopril e valsartan non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici, e invece il rischio di reazioni avverse è aumentato in confronto con il trattamento con i prodotti separatamente (vedere paragrafo 4.2 e 5.1). Perciò non è raccomandato l'uso concomitante di valsartan con un ACE inibitore.
Deve essere esercitata cautela quando si inizia un trattamento nei pazienti dopo infarto del miocardio. La valutazione dei pazienti nel periodo successivo all'infarto del miocardio deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).
L'uso del valsartan nei pazienti nel periodo successivo all'infarto del miocardio è generalmente accompagnato dalla riduzione della pressione del sangue ma di solito non è necessario interrompere il trattamento a causa di una ipotensione sintomatica continuativa, purché siano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca
Per i pazienti con insufficienza cardiaca non sono stati dimostrati i benefici clinici di una associazione tripla con ACE inibitori, beta-bloccanti e valsartan (vedere paragrafo 5.1). Questa associazione sembra apparentemente aumentare il rischio di eventi avversi e pertanto non è raccomandata.
Deve essere esercitata cautela quando si inizia un trattamento nei pazienti con insufficienza cardiaca. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzione renale (vedere paragrafo 4.2). L'uso di valsartan in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente causa una riduzione della pressione sanguigna, ma di solito non è necessario interrompere il trattamento a causa di una ipotensione sintomatica continuativa, purché siano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).
Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave) il trattamento con gli ACE-inibitori è stato associato con oliguria e/o progressiva azotemia e in rari casi con insufficienza renale acuta e/o morte. Poichè il valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di valsartan possa essere associato a compromissione della funzionalità renale.

Intolleranza al galattosio, deficienza della Lapp Lattasi, malassorbimento del glucosio-galattosio
I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della Lapp Lattasi o malassorbimento del glucosio – galattosio non devono assumere questo medicinale.

Lecitina
Il medicinale non deve essere usato se il paziente è ipersensibile alle arachidi o alla soia.

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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Litio
Durante l'uso concomitante di ACE inibitori sono stati riferiti aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. A causa della mancanza di dati sull'uso concomitante di valsartan e litio questa associazione non è raccomandata. Se l'associazione si dimostra necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di litio nel siero.

Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare i livelli di potassio
Se si ritiene necessaria la somministrazione di un medicinale che influisce sui livelli di potassio in associazione con valsartan, si consiglia il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.

Uso concomitante che richiede cautela

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (>3g/die) e FANS non selettivi
Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati simultaneamente ai FANS, può verificarsi un attenuazione dell'effetto antiipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può portare a un rischio aumentato di peggioramento della funzionalità renale e un aumento del potassio sierico. Pertanto si raccomanda un monitoraggio della funzionalità renale all'inizio della terapia e un'adeguata idratazione del paziente.

Altri medicinali
Negli studi di interazione con valsartan non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica con valsartan o qualsiasi delle seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli inibitori dei recettori dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di inibitori dei recettori dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Una evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non ci siano dati epidemiologici controllati sul rischio con gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II (AIIRA), possono esistere rischi simili per questa classe di farmaci. A meno che la terapia continuativa con AIIRA non sia considerata essenziale, per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando è diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriata, deve essere iniziata una terapia alternativa.
È noto che l'esposizione alla terapia con AIIRA durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità (funzionalità renale diminuita, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere anche 5.3 Dati preclinici di sicurezza).
Se si verifica una esposizione ad AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, è raccomandato un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere tenuti strettamente sotto osservazione per l'ipotensione (vedere anche paragrafo 4.3 e 4.4).

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).

Allattamento
Poiché nono sono disponibili informazioni sull'uso di valsartan durante l'allattamento, Biorax non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, in particolare quando si allatta un neonato o un neonato pretermine.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se si guida o si usano macchinari si deve considerare che si possono verificare occasionalmente capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti con ipotensione la frequenza complessiva delle reazioni avverse è confrontabile a quella riscontrata con il placebo e coerente con la farmacologia del valsartan. La frequenza delle reazioni avverse sembra non essere correlata alla dose o alla durata del trattamento e non è in relazione al sesso, all'età o alla razza.

Le reazioni avverse riportate in studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nei risultati di laboratorio sono elencati sotto secondo la classificazione sistemica organica.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenze, partendo dalla più frequente, utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 a <1/100); non comune (≥1/1,000, <1/100); raro (≥1/10,000, <1/1,000); molto raro (<1/10,000), inclusi i casi isolati. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità.
Per tutte le reazioni avverse riferite durante l'esperienza post-marketing e nei risultati di laboratorio, non è possibile applicare alcuna frequenza e pertanto vengono riportate con frequenza "non nota".

Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, riduzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, inclusa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei livelli degli enzimi epatici incluso aumento della bilirubina sierica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, Rash, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Compromissione e insufficienza renale, aumento

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).

	della creatinina sierica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento

Il profilo di sicurezza osservato in studi clinici controllati in pazienti con infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca varia dal profilo di sicurezza generale osservato per i pazienti ipertesi. Ciò può essere in relazione alla malattia di base. Le reazioni avverse verificatesi nei pazienti dopo infarto miocardico e/o nei pazienti con insufficienza cardiaca sono elencate qui sotto:

Post-infarto del miocardio e/o insufficienza cardiaca

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, inclusa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio sierico
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri, capogiri posturali
Non comune	Sincope, cefalea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie cardiache	
Non comune	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione, ipotensione ortostatica
Non nota	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Nausea, diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori della funzione epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Angioedema
Non nota	Rash, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Compromissione e insufficienza renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azoto ureico nel sangue
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, affaticamento

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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).

-
-

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Il sovradosaggio con Biorax può risultare in una marcata ipotensione, che può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

Trattamento
Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando una primaria importanza alla stabilizzazione della condizione circolatoria.
Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e devono essere eseguita una correzione del volume del sangue.
È improbabile che il valsartan sia rimosso attraverso emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il valsartan è uno potente antagonista specifico dei recettori dell'angiotensina II (Ang II) attivo per via orale. Esso agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT_1, che è responsabile per le note azioni dell'angiotensina II. E' possibile che l'aumento dei livelli plasmatici dell'angiotensina II conseguente al blocco dei recettori AT_1 attraverso il valsartan, stimoli i recettori AT_2 non bloccati, ciò sembra bilanciare gli effetti dei recettori AT_1. Il valsartan non mostra nessuna attività agonista parziale a livello del recettore AT_1 e ha una affinità molto più alta per il recettore AT_1 (circa 20,000 volte) rispetto al recettore AT_2. Il valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o i canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare. Il valsartan non inibisce l'ACE, noto anche come chininasi II, che converte Ang I a Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non vi è alcun effetto e alcun potenziamento della bradichinina e della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dell'angiotensina II siano associati a tosse. Negli studi clinici in cui il valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore l'incidenza della tosse secca è stata significativamente più bassa ($P<0.05$) nei pazienti trattati con il valsartan rispetto ai pazienti trattati con un ACE inibitore (2,6% versus 7,9%, rispettivamente). In uno studio clinico condotto su pazienti con un'anamnesi di tosse secca il trattamento con ACE inibitori, 19,5% di quelli che assumono valsartan e 19% di quelli che ricevono un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68.5 % di quelli trattati con un ACE inibitore ($P>0,05$).

Infarto miocardico recente
Lo studio VALIANT (VALsartan In Acute myocardical iNfarcTion) è uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco condotto su 14,703 pazienti con infarto del miocardio acuto e segni e sintomi o evidenza radiologica di insufficienza cardiaca congestizia e/o evidenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (resa manifesta da una frazione di eiezione ≤40% secondo la ventricolografia con radionuclidi o ≤35% secondo l'ecocardiografia o angiografia ventricolare con mezzo di contrasto). I pazienti sono stati randomizzati, in un periodo compreso tra 12 ore e i 10 giorni successivi all'insorgenza dei sintomi di un infarto miocardico, a valsartan, captopril o una combinazione di entrambi. La durata del trattamento era in media di 2 anni. L'endpoint primario era la mortalità per tutte le cause.
Il valsartan è risultato efficace quanto il captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause dopo infarto miocardico. La mortalità per tutte le cause è stata simile nei gruppi trattati con valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). L'uso associato di captopril e valsartan non ha aggiunto ulteriori benefici al captopril somministrato in monoterapia.
Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril nella mortalità per tutte le cause, in base a genere, età, razza, trattamenti ricevuti all'inizio dell'infarto miocardico o malattia latente. Il valsartan ha anche

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).

ritardato e ridotto la mortalità cardiovascolare, l'ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca, infarto del miocardio ricorrente, rianimazione dopo un arresto cardiaco e un ictus non fatale (endpoint composito secondario). Il profilo di sicurezza del valsartan era coerente con il corso clinico del paziente trattati nell'ambito dell'infarto del miocardio. Per quel che riguarda la funzione renale, è stato osservato un raddoppiamento 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. Si sono verificate interruzioni dovute a vari tipi di disfunzione renale nell'1,1% dei pazienti trattati con valsartan, nell'1,3% dei pazienti trattati con captopril+valsartan e nello 0,8% dei pazienti trattati con captopril. Nella valutazione del paziente dopo infarto miocardico deve essere inclusa una valutazione della funzione renale.
Non si sono riscontrate differenze nella mortalità per tutte le cause, nella mortalità o morbilità cardiovascolare quando farmaci betabloccanti sono stati associati alla combinazione valsartan+captopril, al valsartan da solo o al captopril da solo. Indipendentemente dal trattamento, la mortalità è stata inferiore nel gruppo di pazienti trattati con un betabloccante, suggerendo che il noto effetto benefico dei betabloccanti in questa popolazione veniva mantenuto in questo studio.

Insufficienza cardiaca
Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale in cui il valsartan è stato confrontato con il placebo sulla mortalità e morbilità nei 5010 pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II (62%), III (36%) e IV (2%), trattati con le terapie usuali e con frazione d'eiezione del vetricolo sinistro (LVEF) <40% e diametro diastolico interno del ventricolo sinistro (LVIDD)>2,9 cm/m^2. La terapia di base includeva ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta bloccanti (36%). La durata media del follow up è stata di 2 anni. La dose giornaliera media di Valsartan in Val-HeFT è stata 254 mg. Lo studio aveva due obiettivi primari: mortalità (tempo al decesso) e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definito come morte, arresto cardiaco con rianimazione, ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca o somministrazione endovenosa di farmaci inotropi o vasodilatatori per 4 ore o più, senza ospedalizzazione.
La mortalità dovuta a tutte le cause è 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% IC: 17-37%) per il tempo necessario per la prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% versus 18,5%). Risultati apparentemente in favore del placebo (mortalità e morbilità composita era del 21,9% nel gruppo placebo vs. 25,4% nel gruppo trattato con valsartan) sono stati osservati nei pazienti trattati con la tripla combinazione di un ACE inibitore, un betabloccante e valsartan. In un sottogruppo di pazienti non trattati con un ACE inibitore (n=366) i benefici per la morbilità sono stati superiori. In questo sottogruppo la mortalità per tutte le cause era significativamente ridotta con valsartan rispetto al placebo del 33% (95 % IC: –6-58 %) (17,3 % valsartan vs. 27,1 % placebo) e il rischio di mortalità e morbilità composite era ridotto significativamente del 44 % (24,9 % valsartan vs. 42,5 % placebo). Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un betabloccante, la mortalità per tutte le cause are simile (p=NS) nel gruppo trattato con valsartan (21,8%) e nel gruppo placebo (22,5%). Il rischio di mortalità e morbilità composite era ridotto significativamente del 18,3 % (95 % IC: 8 - 28 %) con valsartan rispetto al placebo (31,0 % vs. 36,3 %).
Nella popolazione complessiva di Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno mostrato un significativo miglioramento della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, inclusa dispnea, affaticamento, edema e rantoli, in confronto al placebo. I pazienti trattati con valsartan, hanno avuto un miglioramento della qualità della vita, come dimostrato dal cambiamento nel punteggio "Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life" rispetto all'endpoint primario in confronto con il placebo. La frazione d'eiezione è aumentata significativamente nei pazienti che assumono valsartan e il LVIDD è ridotto significativamente rispetto all'endpoint primario in confronto al placebo.

Ipertensione
La somministrazione di valsartan a pazienti con ipertensione risulta in una riduzione della pressione sanguigna senza alterare la frequenza cardiaca.
Nella maggior parte dei pazienti l'attività antiipertensiva inizia entro 2 ore e il massimo della riduzione della pressione sanguigna è raggiunto entro 4-6 ore dopo somministrazione di una dose singola per via orale. Gli effetti antiipertensivi persistono per oltre 24 ore dopo la dose. Durante la somministrazione ripetuta, l'effetto antipertensivo è presente sostanzialmente entro 2 settimane e l'effetto massimo si ottiene entro 4 settimane e

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).

si mantiene nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione nella pressione sanguigna è ottenuta con l'associazione con idroclorotiazide.
La brusca sospensione di valsartan non è stato associata con ipertensione da rimbalzo o altri eventi clinici avversi.
Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, e' stato dimostrato che valsartan riduce 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/die) vs. amlodipina (5-10 mg/die), in 332 pazienti con diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 uomini) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione sanguigna normale o elevata e funzionalità renale mantenuta (creatinina ematica <120 µmol/l). A 24 settimane, l'UAE era ridotto ($p<0.001$) del 42 % (–24.2 µg/min; 95 % IC: –40,4-19,1) con valsartan e di circa il 3% (–1.7 µg/min; 95 % IC: –5.6-14,9) con amlodipina, indipendentemente dalle percentuali simili di riduzione della pressione in entrambi i gruppi.
Lo studio DROP (Reduction of Proteinuria) con valsartan ha ulteriormente esaminato l'efficacia di valsartan nella riduzione dell'UAE in 391 pazienti ipertesi (BP=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzione renale mantenuta (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati a una delle 3 dosi di valsartan (160, 320 e 640 mg/die) e trattati per 30 settimane. Lo scopo dello studio era la determinazione della dose ottimale di valsartan per la riduzione dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Alla settimana 30, il cambiamento percentuale dell'UAE era significativamente ridotto del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95 %IC: 22-47 %), e del 44 % con valsartan 320 mg (95 %IC: 31-54 %). È stato concluso che 160-320 mg di valsartan hanno prodotto riduzioni clinicamente significative nell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Infarto miocardico recente
Lo studio VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) è uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco condotto su 14,703 pazienti con infarto del miocardio acuto e segni e sintomi o evidenza radiologica di insufficienza cardiaca congestizia e/o evidenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (resa manifesta da una frazione di eiezione ≤40% secondo la ventricolografia con radionuclidi o ≤35% secondo l'ecocardiografia o angiografia ventricolare con mezzo di contrasto). I pazienti sono stati randomizzati in un periodo compreso tra 12 ore a 10 giorni successivi all'insorgenza dei sintomi di un infarto miocardico a valsartan, captopril o una combinazione di entrambi. La durata del trattamento è in media di 2 anni. L'endpoint primario era la mortalità per tutte le cause.
Il valsartan è risultato efficace quanto il captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause dopo infarto miocardico. La mortalità per tutte le cause è stata simile nei gruppi trattati con valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). L'uso associato di captopril e valsartan non ha aggiunto ulteriori benefici al captopril somministrato in monoterapia.
Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril nella mortalità per tutte le cause, in base a genere, età, razza, trattamenti ricevuti all'inizio dell'infarto miocardico o malattia latente. Il valsartan ha anche ritardato e ridotto la mortalità cardiovascolare, l'ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca, infarto del miocardio ricorrente, rianimazione dopo un arresto cardiaco e un ictus non fatale (endpoint composito secondario).
Il profilo di sicurezza del valsartan era coerente con il corso clinico dei pazienti trattati nell'ambito dell'infarto del miocardio. Per quel che riguarda la funzione renale, è stato osservato un raddoppiamento 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. Si sono verificate interruzioni dovute a vari tipi di disfunzione renale nell'1,1% dei pazienti trattati con valsartan, nell'1,3% dei pazienti trattati con captopril+valsartan e nello 0,8% dei pazienti trattati con captopril. Nella valutazione del paziente dopo infarto miocardico deve essere inclusa una valutazione della funzione renale.
Non si sono riscontrate differenze nella mortalità per tutte le cause, nella mortalità o morbilità cardiovascolare quando farmaci betabloccanti sono stati associati alla combinazione valsartan+captopril, al valsartan da solo o al captopril da solo. Indipendentemente dal trattamento, la mortalità è stata inferiore nel gruppo di pazienti trattati con un betabloccante, suggerendo che il noto effetto benefico dei betabloccanti in questa popolazione veniva mantenuto in questo studio.

Insufficienza cardiaca

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).

Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale in cui il valsartan è stato confrontato con il placebo sulla mortalità e morbilità nei pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II (62%), III (36%) e IV (2%), trattati con le terapie usuali e con frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) <40% e diametro diastolico interno del ventricolo sinistro (LVIDD)>2,9 cm/m^2. La terapia di base include gli ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta bloccanti (36%). La durata media del follow up è stata di 2 anni. La dose giornaliera media di Valsartan in Val-HeFT è stata 254 mg. Lo studio aveva due obiettivi primari: mortalità (tempo al decesso) per tutte le cause e mortalità composita e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definito come morte, morte improvvisa, arresto cardiaco con rianimazione, ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca o somministrazione endovenosa di farmaci inotropi o vasodilatatori per 4 ore o più, senza ospedalizzazione.
La mortalità dovuta a tutte le cause è 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% IC: 17-37%) per il tempo necessario per la prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% versus 18,5%). Risultati apparentemente in favore del placebo (mortalità e morbilità composita era del 21,9% nel gruppo placebo vs. 25,4% nel gruppo trattato con valsartan) sono stati osservati nei pazienti trattati con la tripla combinazione di un ACE inibitore, un betabloccante e valsartan.
In un sottogruppo di pazienti non trattati con un ACE inibitore (n=366) i benefici per la morbilità sono stati superiori. In questo sottogruppo la mortalità per tutte le cause era significativamente ridotta con valsartan rispetto al placebo del 33% (95 % IC: –6-58 %) (17,3 % valsartan vs. 27,1 % placebo) e il rischio di mortalità e morbilità composite era ridotto significativamente del 44 % (24,9 % valsartan vs. 42,5 % placebo).
Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un betabloccante, la mortalità per tutte le cause are simile (p=NS) nel gruppo trattato con valsartan (21,8%) e nel gruppo placebo (22,5%). Il rischio di mortalità e morbilità composite era ridotto significativamente del 18,3 % (95 % IC: 8 -28 %) con valsartan rispetto al placebo (31,0 % vs. 36,3 %).
Nella popolazione complessiva di Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno mostrato un significativo miglioramento della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, inclusa dispnea, affaticamento, edema e rantoli, in confronto al placebo. Nei pazienti che assumono valsartan, la qualità della vita, valutata come cambiamento nel punteggio "Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life" rispetto all'endpoint primario in confronto con il placebo. La frazione d'eiezione è aumentata significativamente nei pazienti che assumono valsartan e il LVIDD è ridotto significativamente rispetto all'endpoint primario in confronto al placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo la somministrazione orale di valsartan in monosomministrazione, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte in 2-4 ore. La biodisponibilità media assoluta è del 23%. Il cibo riduce l'esposizione (misurata tramite AUC) al valsartan di circa il 40%, e le concentrazioni plasmatiche di valsartan sono simili nei gruppi a digiuno e in quelli non a digiuno. Questa riduzione nell'AUC non è tuttavia associata ad una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico e pertanto valsartan può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione
Il volume di distribuzione allo stato stazionario di valsartan in seguito a somministrazione endovenosa è di circa 17 litri e indica che il valsartan non si distribuisce estensivamente nei tessuti. Il valsartan è altamente legato alle proteine sieriche (94-97%), maggiormente all'albumina sierica.

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

Eliminazione

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).

Valsartan mostra una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{½\alpha}$ <1 h e $t_{½\beta}$ circa 9 h). Valsartan viene eliminato principalmente per escrezione biliare nelle feci (circa l'83% della dose) e per via renale nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente in forma immodificata. In seguito a somministrazione per via endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa 30 % della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca:
I valori medi del tempo per raggiungere la concentrazione del picco e l'emivita di eliminazione del valsartan in pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C_{max} per il valsartan sono quasi proporzionali con l'aumento della dose nell'intervallo dei dosaggi clinici (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore di accumulo medio è circa 1,7. La clearance apparente del valsartan in seguito a somministrazione orale è circa 4,5 l/ora. L'età non influenza la clearance apparente nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca:
I valori medi del tempo per raggiungere la concentrazione del picco e l'emivita di eliminazione del valsartan in pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C_{max} per il valsartan sono quasi proporzionali con l'aumento della dose nell'intervallo dei dosaggi clinici (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore di accumulo medio è circa 1,7. La clearance apparente del valsartan in seguito a somministrazione orale è circa 4,5 l/ora. L'età non influenza la clearance apparente nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Particolari gruppi di pazienti

Anziani
Una esposizione sistemica piuttosto alta al valsartan è stata osservata in alcuni soggetti anziani in confronto con i soggetti giovani; tuttavia ciò non ha mostrato alcun significato clinico.

Funzionalità renale compromessa
Come previsto per un composto in cui la clearance renale contribuisce solo per il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata nessuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica al valsartan. Perciò non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Al momento non sono disponibili dati sulla sicurezza dell'uso in pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min e in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Valsartan è altamente legato alle proteine ed è improbabile che possa essere rimosso attraverso dialisi.

Funzionalità epatica compromessa
Circa il 70% della dose assorbita viene eliminato nella bile, essenzialmente sotto forma immodificata. Valsartan non subisce una biotrasformazione degna di nota. In pazienti con funzionalità epatica compromessa da lieve a moderata è stato osservato un raddoppiamento dell'esposizione (AUC) rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, non è stata osservata alcuna relazione tra le concentrazioni plasmatiche di valsartan e il grado di disfunzione epatica. Biorax non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.
Nei ratti dosi tossiche per la madre (600 mg/kg/die) somministrate negli ultimi giorni di gestazione e allattamento ha causato una riduzione della sopravvivenza, del peso e ritardo nello sviluppo (distacco della conca auricolare e apertura del canale oculare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Queste dosi nei ratti (600 mg/kg/die) sono circa 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in base a mg/ m^2 (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die e un paziente di 60 kg).

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).

In studi di sicurezza non clinici, alte dosi di valsartan (200-600 mg/kg di peso corporeo) hanno causato nei ratti una riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito) ed evidenza dei cambiamenti nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea nel plasma, e iperplasia tubulare renale e basofilia nei maschi). Queste dosi nei ratti (200 e 600 mg/kg/die) sono circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/ m^2 (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die e un paziente di 60 kg).
Nello uistitì a dosi simili, le alterazioni sono state simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove le alterazioni si sono evolute in nefropatia, che ha incluso aumenti dell'urea e della creatinina.
In entrambe le specie è stata osservata una ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari renali. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica del valsartan che provoca ipotensione prolungata, specialmente nello uistitì. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere nessuna rilevanza negli uomini che ricevono le dosi terapeutiche di valsartan.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Povidone K29-K32
Talco
Magnesio Stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento con film
Alcol polivinilico
Macrogol 3350
Talco
Lecitina (contiene olio di soia) (E322)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172) (solo per le compresse da 80 mg e 160 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blisters: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC-Al.
Confezioni: 7, 14, 28, 56, 98 e 280 compresse rivestite con film
Contenitore per compresse in polietilene (contenitore di sicurezza, PE).
Confezioni: 7, 14, 28, 56, 98 e 280 compresse rivestite con film

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).

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.
I medicinali non devono essere gettati nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biomed Pharma S.r.l.,
Via Colla 6/3, 17014
Cairo Montenotte (SV)

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

AIC n. 040825010 - "40 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825022 - "40 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825034 - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825046 - "40 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825059 - "40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825061 - "40 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825073 - "40 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825085 - "40 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825097 - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825109 - "40 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825111 - "40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825123 - "40 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825135 - "80 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825147 - "80 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825150 - "80 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825162 - "80 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825174 - "80 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825186 - "80 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825198 - "80 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825200 - "80 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825212 - "80 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825224 - "80 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825236 - "80 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825248 - "80 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825251 - "160 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825263 - "160 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825275 - "160 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825287 - "160 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825299 - "160 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825301 - "160 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 040825313 - "160 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825325 - "160 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825337 - "160 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825349 - "160 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825352 - "160 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in contenitore PE
AIC n. 040825364 - "160 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in contenitore PE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’ AUTORIZZAZIONE

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).

Data della prima autorizzazione: 14 novembre 2011.
Data del rinnovo più recente:

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).