1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Valsartan Alter 40 mg compresse rivestite con film
Valsartan Alter 80 mg compresse rivestite con film
Valsartan Alter 160 mg compresse rivestite con film
Valsartan Alter 320 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
Una compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa rivestita con film
40 mg: Compressa rivestita con film, bianca, rotonda, biconvessa, con linea di incisione su un lato, diametro 6 mm.
La compressa può essere divisa in parti uguali.

80 mg: Compressa rivestita con film, bianca, rotonda, biconvessa, diametro 8 mm.

160 mg: Compressa rivestita con film, bianca, rotonda, biconvessa, diametro 11 mm.

320 mg: Compressa rivestita con film, oblunga , rotonda, biconvessa, diametro 21.7 x 7.5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione (solo 40 mg)
Trattamento dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.

Ipertensione (solo 80 mg, 160 mg e 320 mg)
Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti e dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.

Infarto miocardico recente (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)
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 (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)
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 (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti clinicamente stabili, la terapia può essere iniziata già 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 della dose.
Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto, 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 (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)
La dose iniziale raccomandata per Valsartan Alter è di 40 mg due volte al giorno. L'aumento della dose fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno, deve essere fatto ad intervalli di almeno due settimane, fino al massimo dosaggio tollerato dal paziente. Si deve considerare una riduzione della dose dei diuretici somministrati contemporaneamente. La dose massima giornaliera somministrata durante gli studi clinici è di 320 mg, suddivisa in due 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 beta-bloccante 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 un esame della funzionalità renale.

Ipertensione (solo 80 mg, 160 mg e 320 mg)
La dose iniziale raccomandata per Valsartan Alter 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 Alter può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, diminuirà ancor di più la pressione arteriosa in questi pazienti.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Danno renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti adulti con insufficienza renale con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di Valsartan Alter con aliskiren è controindicato in pazienti con danno renale (GRF < 60 mL/min/1,73 m^2) (vedere paragrafo 4.3).

Diabete mellito
L'uso concomitante di Valsartan Alter con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Popolazione pediatrica

Ipertensione pediatrica
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni
La dose iniziale è 40 mg una volta al giorno nei bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg una volta al giorno nei bambini di peso uguale o superiore a 35 kg. La dose deve essere aggiustata in base alla risposta della pressione arteriosa. Per le dosi massime studiate negli studi clinici fare riferimento alla tabella che segue.
Dosi superiori a quelle riportate in tabella non sono state studiate e non sono pertanto raccomandate.

Peso	Dose massima studiata negli studi clinici
≥18 kg, <35 kg	80 mg
≥35 kg, <80 kg	160 mg
≥80 kg, <160 kg	320 mg

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

Uso nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni con danno renale
L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato e pertanto l'uso di valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzionalità renale ed il potassio serico devono essere controllati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uso nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni con compromissione epatica
Come per gli adulti, valsartan è controindicato nei pazienti pediatrici con grave compromissione epatica, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'esperienza clinica sull'uso di valsartan nei pazienti pediatrici con compromissione epatica da lieve a moderata è limitata. In questi pazienti la dose di valsartan non deve superare 80 mg.

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

Modo di somministrazione

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).

Valsartan Alter può essere assunto sia durante che lontano 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).
- Uso concomitante di Valsartan Alter con medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 mL/min/1,73m^2) (vedere paragrafi 4.4, 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.

Funzionalità renale compromessa

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza di impiego in 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 adulti con clearance della creatinina >10 ml/min. (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). L'uso concomitante di antagonisti dei recettori dell'angiotensina (ARB) – incluso Valsartan Alter – o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE Inibitori) con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione renale (GFR < 60 mL/min/1,73m^2) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Compromissione epatica

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

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 La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con valsartan, ad esempio riducendo la dose di diuretico.

Stenosi dell'arteria renale

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

La somministrazione di valsartan a breve termine a dodici pazienti affetti da ipertensione reno-vascolare secondaria a stenosi unilaterale dell'arteria renale non ha indotto alcuna alterazione significativa dell'emodinamica renale, della creatinina sierica o dell'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 funzionalità renale.

Trapianto renale

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

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).

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

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

Gravidanza
La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene 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 e 4.6).

Infarto miocardico recente (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)
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 monoterapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). L' associazione di valsartan con un ACE inibitore non è pertanto raccomandata.
Quando si inizia una terapia in pazienti post-infartuati si deve procedere con cautela. La valutazione dei pazienti post-infartuati deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).
L'uso di valsartan nei pazienti post-infartuati 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 (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)
Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando Valsartan Alter viene assunto in associazione con un ACE-inibitore. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la tripla associazione di un ACE-inibitore, un beta-bloccante e Valsartan Alter non ha mostrato 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.
E' 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 Alter in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente provoca una certa 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 progressiva azotemia e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte. Poiché 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).

valsartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Valsartan Alter 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
In pazienti trattati con valsartan sono stati segnalati episodi di angioedema, con ingrossamento della laringe e della glottide, che hanno causato ostruzione delle vie respiratorie e/o gonfiore della faccia, delle labbra, della faringe e/o della lingua; alcuni di questi pazienti avevano avuto precedenti episodi di angioedema con altri medicinali, inclusi gli ACE inibitori. L'uso di valsartan deve essere interrotto immediatamente nei pazienti che sviluppano angioedema ed il medicinale non deve essere somministrato nuovamente (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina (solo 320 mg)
Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, a insufficienza renale acuta e/o decesso. Poiché valsartan è un antagonista dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di valsartan possa essere associato a compromissione della funzionalità renale.

Duplice 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, sincope, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzione renale (inclusa 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.
L'uso di aliskiren in associazione con Valsartan Alter è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 mL/min/1,73m^2) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Funzionalità renale compromessa
L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, pertanto valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale ed il potassio serico devono essere controllati attentamente durante il trattamento con valsartan. In particolare questo si applica quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.
L'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) – incluso Valsartan Alter – o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE Inibitori) con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione renale (GFR < 60 mL/min/1,73m^2) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con ARB, ACE inibitori o aliskiren
È necessaria cautela nella somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori dell'angiotensina (ARB), incluso valsartan, con altri agenti che bloccano il RAAS quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) o aliskiren (vedere paragrafo 4.4).

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 di antagonisti dei recettori dell'angiotensina (ARB) – incluso Valsartan Alter – o di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) con aliskiren in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73m^2) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Litio
In caso di somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, incluso valsartan, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. Nel caso l'uso dell'associazione risultasse necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio. Se si usa anche un diuretico, si presume che il rischio di tossicità del litio possa aumentare ulteriormente.

Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio e altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio
Qualora fosse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli 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 farmaci antinfiammatori non steroidei, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e indurre un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trasportatori
Dati in vitro indicano che valsartan è un substrato del trasportatore epatico della ricaptazione OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore epatico di efflusso MRP2. La rilevanza clinica di questo risultato non è nota. La somministrazione concomitante di inibitori del trasportatore della ricaptazione (ad es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ad es. ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica al valsartan. Esercitare adeguata cautela all'inizio o al termine di un trattamento concomitante con questi medicinali.

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

Popolazione pediatrica
Nei bambini e negli adolescenti ipertesi, dove sono comuni sottostanti anomalie renali, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone e che possono aumentare il potassio sierico. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente controllati.

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 ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio di teratogenicità con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche 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 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 Alter non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento a neonati e prematuri.

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).

Fertilità
Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m^2 (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed 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 consistente con la farmacologia di valsartan. L'incidenza delle reazioni avverse non è sembrata correlata alla dose o alla durata del trattamento né è stata individuata alcuna associazione con il sesso, l'età o l'etnia.
Le reazioni avverse riportate negli studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nei risultati degli esami di laboratorio sono elencate nella tabella che segue secondo la classificazione per sistemi e organi.
Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente definizione: molto comune (≥1/10); comune (da ≥ 1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1000 a <1/100); raro (da ≥1/10000 a <1/1000); molto raro (<1/10000), comprese le segnalazioni isolate. All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.
Non è possibile attribuire una frequenza alle reazioni avverse segnalate nel corso dell'esperienza post-marketing e nei risultati degli esami di laboratorio e pertanto queste sono riportate con frequenza "non nota".
1
Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Emoglobina ridotta, Ematocrito ridotto, Neutropenia, Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Potassio sierico aumentato, iponatremia
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	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

	aumento della bilirubina sierica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, Dermatite bollosa Eruzione cutanea, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale e danno renale, creatinina sierica aumentata
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento

Popolazione pediatrica

Ipertensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici in doppio cieco, randomizzati, (ognuno seguito da un' estensione del periodo o dello studio) e da uno studio in aperto. Questi studi hanno incluso 711 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 fino a 18 anni con o senza malattia renale cronica (CKD) di cui 560 pazienti hanno ricevuto valsartan. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (ad esempio dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, non sono state identificate differenze rilevanti in termini di tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza dei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 fino a 18 anni e il profilo rilevato in precedenza nei pazienti adulti.

È stata condotta un'analisi raggruppata di 560 pazienti pediatrici ipertesi (età 6 - 17 anni) in trattamento con valsartan in monoterapia [n = 483] o terapia antipertensiva combinata comprendente valsartan [n = 77]. Dei 560 pazienti, 85 (15,2%) presentavano CKD (GFR basale <90 mL/min/1,73 m^2). Complessivamente, 45 pazienti (8,0%) hanno interrotto uno studio a causa di eventi avversi. Nel complesso 111 pazienti (19,8%) hanno manifestato una reazione avversa al farmaco (ADR), con cefalea (5,4%), capogiri (2,3%) e iperkaliemia (2,3%) più frequentemente. Nei pazienti con CKD, le ADR più frequenti sono state iperkaliemia (12,9%), cefalea (7,1%), aumento della creatinina ematica (5,9%) e ipotensione (4,7%). Nei pazienti senza CKD, le ADR più frequenti sono state cefalea (5,1%) e capogiri (2,7%). Le ADR sono state osservate più frequentemente in pazienti in trattamento con valsartan in associazione con altri farmaci antipertensivi rispetto al solo valsartan.

La valutazione neurocognitiva e dello sviluppo dei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 16 anni complessivamente non ha rivelato influenze negative clinicamente rilevanti dopo il trattamento con valsartan per un periodo di tempo fino ad un anno.

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, condotto su 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, al quale ha fatto seguito un'estensione di un anno in aperto, sono stati osservati due morti e casi isolati di un marcato innalzamento delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva significative comorbidità. Non è stata stabilita una relazione causale con valsartan. In un secondo studio, nel quale sono stati randomizzati 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, non si sono verificati innalzamenti significativi delle transaminasi epatiche o morti con il trattamento con valsartan.

L'iperkaliemia è stata osservata con maggiore frequenza nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni con una sottostante malattia renale cronica.

Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici controllati in pazienti adulti post-infartuati e/o con insufficienza cardiaca differisce dal profilo di sicurezza generale osservato nei pazienti con ipertensione. Questa osservazione può essere correlata alla patologia sottostante. Le reazioni avverse osservate nei pazienti adulti post-infartuati e/o con insufficienza cardiaca sono riportate di seguito.

- Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca (studiati solo nei pazienti adulti)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota	Trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Potassio sierico aumentato, iponatremia

Patologie del sistema nervoso

Comune	Capogiro, capogiro posturale
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

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).

Non nota	Vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune	Tosse

Patologie gastrointestinali

Non comune	Nausea, diarrea

Patologie epatobiliari

Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune	Angioedema
Non nota	Dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota	Mialgia

Patologie renali e urinarie

Comune	Insufficienza e danno renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, creatinina sierica aumentata
Non nota	Azoto ureico ematico aumentato

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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

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

In caso di ipotensione è bene porre il paziente in posizione supina e somministrare rapidamente soluzioni saline.

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' improbabile che valsartan possa essere rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è uno specifico, potente antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT_1, 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 AT_2 non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT_1. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT_1 ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT_1 (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT_2. 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).

<u>Ipertensione (solo 80 mg, 160 mg e 320 mg)</u>
La somministrazione di valsartan 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 ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, l'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e la massima riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta entro 4 settimane e si mantiene nel corso di un trattamento a lungo termine. Un'ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.
La brusca sospensione di valsartan non è stata associata a fenomeni di ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.
Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs. amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata 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 Reduction of Proteinuria (DROP) ha studiato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'escrezione urinaria di albumina (UAE) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102

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).

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

Infarto miocardico recente (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)
Lo studio VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) è uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco condotto in 14.703 pazienti con infarto miocardico acuto e segni, sintomi o evidenza radiologica di insufficienza cardiaca congestizia e/o evidenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (resa manifesta da una frazione di eiezione ≤ 40% mediante scintigrafia ventricolare o ≤ 35% mediante ecocardiografia o angiografia ventricolare con mezzo di contrasto). I pazienti sono stati randomizzati, in un periodo variabile dalle 12 ore ai 10 giorni successivi all'insorgenza dei sintomi di un infarto miocardico, a valsartan, captopril o alla loro combinazione. La durata media del trattamento è stata di due anni. L'endpoint primario era il tempo d'insorgenza della mortalità per tutte le cause.
Valsartan è risultato efficace quanto captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause dopo infarto miocardico. La mortalità per tutte le cause è stata simile nei gruppi trattati con valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). L'associazione di valsartan a captopril non ha aggiunto ulteriori benefici al captopril somministrato in monoterapia. Non si sono riscontrate differenze tra valsartan e captopril nella mortalità per tutte le cause in base a età, genere, razza, terapie o patologia di base. Valsartan è risultato anche efficace nel prolungare il tempo di insorgenza e nel ridurre la mortalità cardiovascolare, l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, la recidiva di infarto miocardico, l'arresto cardiaco rianimato e l'ictus non fatale (endpoint secondario composito).
Il profilo di sicurezza di valsartan è risultato consistente con il decorso clinico di pazienti trattati dopo un infarto miocardico. Per quanto riguarda la funzionalità renale, è stato osservato un raddoppio della creatinina sierica nel 4,2% dei pazienti trattati con valsartan, nel 4,8% dei pazienti trattati con valsartan + captopril e nel 3,4% dei pazienti trattati con captopril. Le interruzioni della terapia dovute a vari tipi di disfunzione renale è stata del 1,1% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan, del 1,3% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan+captopril, e dello 0,8% nel gruppo di pazienti trattati con captopril. La valutazione dei pazienti con infarto miocardico deve comprendere un 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 (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg)
Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale di confronto tra valsartan e placebo sulla morbidità e mortalità in 5.010 pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II (62%), III (36%) e IV (2%), trattati con le terapie usuali e con LVEF < 40% e diametro diastolico interno del ventricolo sinistro (LVIDD) > 2,9 cm/m^2. 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 nel Val-HeFT è stata di 254 mg. Lo studio aveva 2

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).

obiettivi primari: mortalità (tempo al decesso) per tutte le cause ed un endpoint combinato di mortalità e morbidità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come decesso, morte improvvisa a seguito di rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o somministrazione intravenosa di medicinali inotropi o vasodilatatori per 4 ore o più, senza ospedalizzazione.
La mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi valsartan (19,7%) e placebo (19,4%). Il beneficio primario è stato una riduzione di rischio del 27,5% (95% CI: 17% a 37%) per il tempo necessario per la prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% contro 18,5%). Risultati apparentemente in favore del placebo (endpoint composito mortalità e morbidità 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 morbidità 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 vs. 27,1% placebo) ed il rischio associato all'endpoint composito mortalità e morbidità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).
Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un beta-bloccante, la mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi trattati con valsartan (21,8%) e con placebo (22,5%). Il rischio associato all'endpoint composito mortalità e morbidità si è significativamente ridotto del 18,3% (95% CI: 8% a 28%) con valsartan rispetto a placebo (31,0% vs. 36,3%).
Nella popolazione complessiva di Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno mostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresa la dispnea, l'affaticamento, l'edema e i rantoli, in confronto a placebo. Rispetto a placebo, i pazienti trattati con valsartan avevano una qualità di vita migliore all'endpoint (come dimostrato dalla variazione di punteggio del Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life) rispetto al basale. Rispetto a placebo, all'endpoint la frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan era significativamente aumentata e il LVIDD significativamente ridotto rispetto al basale.

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,

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Popolazione pediatrica

Ipertensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato studiato in quattro studi clinici in doppio cieco, randomizzati, condotti in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e in 165 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 6 anni. Patologie renali e urinarie e obesità sono state le condizioni mediche sottostanti più comuni che potevano potenzialmente contribuire all'ipertensione dei bambini arruolati in questi studi.

Esperienza clinica nei bambini di età pari o superiore a 6 anni

In uno studio clinico che ha coinvolto 261 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni, i pazienti che pesavano <35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg al giorno di valsartan compresse (dosi bassa, media e alta) e i pazienti che pesavano ≥ 35 kg hanno ricevuto 20, 80 e 160 mg al giorno di valsartan compresse (dosi bassa, media e alta). 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, 12mm Hg 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 dosi medie e alte di valsartan, la pressione sistolica a valle era di -4 e -7 mmHg inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose bassa di valsartan, la pressione sistolica a valle era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Complessivamente, l'effetto antipertensivo dose-dipendente di valsartan è risultato costante attraverso tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico che ha coinvolto 300 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 18 anni, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere compresse di valsartan o enalapril per 12 settimane. I bambini di peso compreso tra ≥ 18 kg e < 35 kg hanno ricevuto 80 mg di valsartan o 10 mg di enalapril; quelli di peso compreso tra ≥ 35 kg e < 80 kg hanno ricevuto 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril e quelli di peso ≥ 80 kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o 40 mg di enalapril. La diminuzione della pressione sistolica è risultata comparabile nei pazienti che hanno ricevuto valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (valore p di non inferiorità <0,0001). Risultati analoghi si sono osservati per la pressione diastolica, con riduzioni di 9,1 mmHg con valsartan e 8,5 mmHg con enalapril.

In un terzo studio clinico in aperto, comprendente 150 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 17 anni, i pazienti eleggibili (pressione sistolica ≥ 95 percentile per età, sesso ed altezza) hanno ricevuto valsartan per 18 mesi per valutare sicurezza e tollerabilità. Dei 150 pazienti che hanno partecipato a questo studio, 41 pazienti hanno ricevuto anche un trattamento antipertensivo concomitante. I pazienti sono

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).

stati differenziati in base alle loro categorie di peso per le dosi iniziale e di mantenimento. I pazienti di peso da >18 a <35 kg, da ≥35 a <80 kg e da ≥ 80 a <160 kg hanno ricevuto 40 mg, 80 mg e 160 mg e le dosi sono state titolate rispettivamente a 80 mg, 160 mg e 320 mg dopo una settimana. La metà dei pazienti arruolati (50,0%, n = 75) presentava CKD, con il 29,3% (44) dei pazienti con CKD stadio 2 (GFR 60 - 89 mL/min/1,73m^2) o stadio 3 (GFR 30-59 ml/min/1.73 m^2). La riduzione media della pressione arteriosa sistolica è stata di 14,9 mmHg in tutti i pazienti (basale 133,5 mmHg), 18,4 mmHg in pazienti con insufficienza renale cronica (basale 131,9 mmHg) e 11,5 mmHg in pazienti senza insufficienza renale cronica (valore basale 135,1 mmHg). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto il controllo generale della PA (sia sistolica che diastolica <95 percentile) è stata leggermente più alta nel gruppo con CKD (79,5%) rispetto al gruppo non-CKD (72,2%).

Esperienza clinica nei bambini di età inferiore a 6 anni

Sono stati condotti due studi clinici, rispettivamente con 90 e 75 pazienti di età compresa tra 1 e 6 anni. Non sono stati arruolati in questi studi bambini di età inferiore a 1 anno. Nel primo studio è stata confermata l'efficacia di valsartan rispetto al placebo, ma non è stata dimostrata una correlazione dose-risposta. Nel secondo studio, dosi più alte di valsartan sono state associate ad una maggiore riduzione pressoria, ma la correlazione dose-risposta non ha raggiunto significatività statistica e la differenza nel trattamento rispetto al placebo non è risultata significativa. A causa di queste discrepanze, valsartan non è raccomandato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.8).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare risultati di studi con valsartan nell'insufficienza cardiaca e nell'insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico 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 solo valsartan, le concentrazioni plasmatiche 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, area sotto la curva di concentrazione plasmatica) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (Cmax) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, pertanto valsartan può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione:

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

Biotrasformazione:

Valsartan non viene biotrasformato in misura elevata, in quanto soltanto circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state

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).

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 ($t_{½}\alpha$ < 1 ora e $t_{½}\beta$ 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 plasmatica totale). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Pazienti con insufficienza cardiaca (solo 40 mg, 80 mg e 160 mg):
I tempi medi per raggiungere le concentrazioni di picco e l'emivita di eliminazione di valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C_{max} di valsartan sono quasi proporzionali con l'aumento della dose nell'intervallo di dosaggi usato in clinica (da 40 a 160 mg due volte al giorno). Il fattore di accumulo medio è circa 1,7. La clearance apparente di valsartan in seguito a somministrazione orale è circa 4,5 l/ora. Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'età non influenza la clearance apparente.

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.

Funzionalità renale compromessa
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 compromissione renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Ad oggi non sono disponibili dati sulla sicurezza d'impiego del medicinale in pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min ed in quelli sottoposti a dialisi, per cui 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 emodialisi.

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 compromissione 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 non è stato studiato nei pazienti con disfunzione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica
In uno studio condotto su 26 pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 1 e 16 anni) ai quali è stata somministrata una dose singola 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 nell'intervallo di età compreso tra 1 e 16 anni e simile a quella degli adulti che hanno ricevuto la stessa formulazione.

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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Funzionalità renale compromessa
L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato; valsartan non è pertanto raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio serico devono essere attentamente controllati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, carcinogenicità.
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^2 (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).
Nel corso di studi preclinici 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 del sangue (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^2 (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).
Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina.
In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

Popolazione pediatrica
La somministrazione orale giornaliera di valsartan a ratti in età neonatale e giovanile (dal giorno 7 al giorno 70 dopo la nascita) a basse dosi, come 1 mg/kg/giorno (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno in base all'esposizione sistemica) ha provocato danni renali persistenti e irreversibili. Questi effetti rappresentano un atteso evento farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e degli antagonisti dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II. Tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita.
Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione nel genere umano, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento. Nello studio su valsartan in età giovanile, i ratti sono stati trattati fino al giorno 70 e non possono essere esclusi effetti sullo sviluppo renale (settimane postnatali 4-6). Nell'uomo, lo sviluppo della funzionalità renale è un processo continuo durante il primo anno di vita. Di conseguenza non può essere esclusa una rilevanza clinica nei bambini di età <1 anno, mentre i dati preclinici non indicano problemi di sicurezza nei bambini di età superiore a 1 anno.

6. INFORMAZIONI FAMACEUTICHE

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).

6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo: Cellulosa microcristallina, Povidone K30, Crospovidone, Silice colloidale anidra, Magnesio Stearato.
Rivestimento: Ipromellosa, Titanio diossido (E171), Triacetina

6.2 Incompatibilità
Nessuna

6.3 Periodo di validità
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister PVC/PE/PVDC/Al.

VALSARTAN ALTER 40 mg compresse rivestite con film - 14, 28 compresse
VALSARTAN ALTER 80 mg compresse rivestite con film - 14, 28 compresse
VALSARTAN ALTER 160 mg compresse rivestite con film - 14, 28 compresse
VALSARTAN ALTER 320 mg compresse rivestite con film - 7, 14, 28 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
LABORATORI ALTER S.R.L.
Via Egadi, 7, 20144 - MILANO (MI)

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

A.I.C. n. 039810015 VALSARTAN ALTER 40 mg compresse rivestite con film - 14 compresse
A.I.C. n. 039810027 VALSARTAN ALTER 40 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

A.I.C. n. 039810039 VALSARTAN ALTER 80 mg compresse rivestite con film - 14 compresse
A.I.C. n. 039810041 VALSARTAN ALTER 80 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

A.I.C. n. 039810054 VALSARTAN ALTER 160 mg compresse rivestite con film - 14 compresse
A.I.C.n. 039810066 VALSARTAN ALTER 160 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

A.I.C. n. 039810078 VALSARTAN ALTER 320 mg compresse rivestite con film - 7 compresse

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).

A.I.C. n. 039810080 VALSARTAN ALTER 320 mg compresse rivestite con film - 14 compresse

A.I.C. n. 039810092 VALSARTAN ALTER 320 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

9. 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).