

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Ranbaxy Italia 320 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Comprese di colore rosa, rivestite con film, di forma ovale, lisce su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

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

Valsartan Ranbaxy Italia può essere somministrato con altri agenti antipertensivi. In questi pazienti, l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide diminuirà ulteriormente la pressione sanguigna (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nella popolazione anziana non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione renale

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

L'uso concomitante di valsartan e aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione renale ($VFG < 60$ mL/min/1,73m²) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Valsartan Ranbaxy Italia 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.

Diabete mellito

L'uso concomitante di valsartan e aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

Popolazione pediatrica da 6 a 18 anni di età

La dose iniziale è 40 mg una volta al giorno per bambini di peso inferiore a 35 Kg e 80 mg una volta al giorno per bambini con peso pari o superiore a 35 Kg. La dose deve essere aggiustata in funzione della risposta pressoria. Per le dosi massime studiate negli studi clinici fare riferimento alla tabella sottostante.

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

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

Popolazione pediatrica di età inferiore ai 6 anni

I dati disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Tuttavia la sicurezza e l'efficacia di Valsartan Ranbaxy Italia nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni non è stata stabilita.

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

Non è stato studiato l'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi, pertanto il valsartan non è raccomandato in questo gruppo di pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina >30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

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

Insufficienza cardiaca e infarto miocardico recente in età pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Valsartan Ranbaxy Italia con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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 a contenuto di potassio o altre agenti che possono aumentare i livelli di potassio (eparina ecc.). Si deve eseguire un appropriato monitoraggio del potassio.

Pazienti sodio e/o volume depleti

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

Stenosi dell'arteria renale

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

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

Trapianto di rene

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

Iperaldosteronismo primario

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

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Gravidanza

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

Anamnesi di angioedema

Nei pazienti trattati con valsartan è stato riferito angioedema, incluso gonfiore della laringe e della glottide, che causa ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del volto, delle labbra, della faringe e/o della lingua; alcuni di questi pazienti avevano sviluppato angioedema in precedenza con altri medicinali inclusi ACE-inibitori. Valsartan Ranbaxy Italia deve essere immediatamente sospeso nei pazienti che sviluppano angioedema e non deve essere somministrato nuovamente (vedere paragrafo 4.8).

Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina

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

Eventi precedenti di Angioedema

In pazienti in trattati con valsartan è stato riportato angioedema, incluso gonfiore della laringe e della glottide, che causano ostruzione delle vie aeree, e/o gonfiore di viso, labbra, faringe e/o lingua; alcuni di questi pazienti avevano precedentemente sviluppato angioedema con altri farmaci inclusi gli ACE-Inibitori.

Valsartan Ranbaxy deve essere prontamente interrotto nei pazienti che sviluppano angioedema e non deve essere ri-somministrato.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina-II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina-II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

Compromissione renale

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

L'uso concomitante di ARA – incluso il valsartan – o di ACE-I con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione della funzionalità renale (VFG < 60 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Funzionalità renale compromessa

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato investigato, pertanto valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Durante il trattamento con valsartan la funzione renale e il potassio sierico devono essere strettamente monitorati. Ciò vale in particolar modo quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

L'uso concomitante di ARA – incluso il valsartan – o di ACE-I con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione della funzionalità renale (VFG < 60 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Funzionalità epatica compromessa

Come per gli adulti, Valsartan Ranbaxy Italia è controindicato nei pazienti pediatrici con grave compromissione epatica, cirrosi biliare e nei 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 (RAS) con ARA, ACE-I o aliskiren

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore

dell'angiotensina-II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o di antagonisti del recettore dell'angiotensina-II, tra cui con Valsartan. Se l'associazione si rendesse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio. Se viene usato anche un diuretico, il rischio di tossicità da litio può presumibilmente essere aumentata ulteriormente.

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

Se si ritiene necessario l'uso di un medicinale che influenza i livelli di potassio in associazione con il valsartan, si consiglia il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.

Uso concomitante che richiede cautela

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

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

Trasportatori

Dati *in vitro* indicano che il valsartan è un substrato dei trasportatori di captazione epatici OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. La somministrazione concomitante di inibitori dei trasportatori di captazione (ad esempio rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ad esempio ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica al valsartan. Si deve prestare particolare attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi medicinali.

Altri

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

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE- inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Benché non siano disponibili dati epidemiologici controllati

sul rischio con AIIRA, rischi simili possono esistere per questa classe di principi attivi. 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 diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Il valsartan non ha avuto effetti indesiderati sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine a dosi orali fino a 200 mg/kg al giorno. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg al giorno e un paziente di 60 kg).

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. Quando si guida o si usano macchinari, deve essere tenuta in considerazione l'insorgenza occasionale di vertigini o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti con ipertensione, l'incidenza complessiva degli effetti indesiderati era paragonabile a quella con il placebo e coerente con la farmacologia del valsartan. L'incidenza degli effetti indesiderati non appariva correlata alla dose o alla durata del trattamento e non ha mostrato neanche alcuna associazione con il sesso, l'età o la razza.

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nelle ricerche di laboratorio sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi.

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza, a partire dal più frequente, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Per tutti gli effetti indesiderati riportati nel corso dell'esperienza post-marketing e nelle ricerche di laboratorio, non è possibile applicare una frequenza e pertanto verranno riportati con frequenza "non nota" (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina. Diminuzione

	dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità inclusa malattia del siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio nel siero, Iponatriemia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, Eruzione cutanea, Prurito, Dermatite bollosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza e compromissione renale, aumento della creatinina sierica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento

Popolazione pediatrica

Iperensione

L'effetto antiipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco in 561 pazienti pediatrici tra i 6 e i 18 anni. Con l'eccezione dei disturbi gastrontestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, non sono state identificate differenze in termini di tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza dei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 18 anni e quelli precedentemente riferiti per i pazienti adulti.

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

In uno studio randomizzato in doppio cieco su 90 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, seguito da un'estensione in open-label di 1 anno, sono stati osservati due decessi e casi isolati di aumento delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva comorbidità

significative. Non è stata stabilita una relazione causale con valsartan. In un secondo studio in cui sono stati randomizzati 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, non si sono verificati aumenti significativi delle transaminasi epatiche o morte con il trattamento con valsartan.

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

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

Post-infarto del miocardio e/o insufficienza cardiaca (studiato solo nei pazienti adulti)

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità inclusa malattia del siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio nel siero, iponatriemia
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	Eruzione cutanea, Prurito, Dermatite bollosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	

Comune	Insufficienza e compromissione renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azoto ureico
Patologie sistemiche e condizioni del sito 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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

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

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

È improbabile che valsartan venga rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è un potente antagonista specifico del recettore dell'angiotensina II attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo del recettore AT₁, che è responsabile delle azioni note dell'angiotensina-II. I livelli plasmatici aumentati di angiotensina-II in seguito al blocco del recettore AT₁ con valsartan può stimolare il recettore AT₂ non bloccato, che sembra controbilanciare l'effetto del recettore AT₁. Valsartan non mostra alcuna azione agonista parziale al recettore AT₁ e ha molta maggiore affinità (circa 20.000 volte) per il recettore AT₁ che per il recettore AT₂. È noto che valsartan si lega a o blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per essere importanti nella regolazione cardiovascolare.

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

Ipertensione

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

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

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

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, è stato dimostrato che valsartan riduce la secrezione urinaria dell'albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria di albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti con diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 uomini) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione sanguigna normale o elevata e con funzione renale mantenuta (creatinina nel sangue <120 µmol/l). Alla settimana 24, l'UAE era ridotto ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; 95% IC: da -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% IC: da -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante le percentuali simili nella riduzione della pressione sanguigna in entrambi i gruppi.

Lo studio DROP ha ulteriormente esaminato l'efficacia di valsartan nella riduzione dell'UAE in 391 pazienti ipertesi (BP=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzione renale mantenuta (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati a uno dei tre dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e trattati per 30 settimane. Lo scopo dello studio era di determinare la dose ottimale di valsartan per la riduzione della UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Alla settimana 30, il cambiamento di percentuale nella UAE era significativamente ridotto del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95% IC: da 22 a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%IC: da 31 a 54%). È stato concluso che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente rilevanti nella UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina-II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina-II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

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

Popolazione pediatrica

Ipertensione

L'effetto antiipertensivo di valsartan è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati in doppio cieco in 561 pazienti pediatrici dai 6 ai 18 anni di età e 165 pazienti pediatrici da 1 a 6 anni di età. I disturbi

renali e urinari e l'obesità sono state le condizioni mediche di base più comuni che hanno potenzialmente contribuito all'ipertensione nei bambini arruolati nello studio.

Esperienza clinica nella popolazione pediatrica di età pari o superiore ai 6 anni di età

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

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

Esperienza clinica nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 6 anni

Sono stati condotti due studi clinici in pazienti di età da 1 a 6 anni con 90 e 75 pazienti rispettivamente. In questi studi non è stato arruolato nessun bambino di età inferiore a 1 anno. Nel primo studio, l'efficacia di valsartan è stata confermata rispetto al placebo ma non si è potuta dimostrare una risposta alla dose. Nel secondo studio, dosi più elevate di valsartan sono state associate a riduzioni maggiori della pressione sanguigna, ma il trend della risposta alla dose non ha raggiunto significato statistico e la differenza di trattamento rispetto al placebo non è stata significativa. A causa di queste incoerenze, valsartan non è raccomandato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.8).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione:

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

Popolazioni speciali di pazienti

Popolazione anziana

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

Funzione renale compromessa

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Funzione renale compromessa

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni della gestazione e dell'allattamento hanno portato a una sopravvivenza inferiore, a un minore aumento di peso e a sviluppo ritardato (distacco della conca auricolare e apertura del canale uditivo) nella prole (vedere

paragrafo 4.6). Nei ratti queste dosi (600 mg/kg/die) sono circa 18 volte la dose raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli presumono una dose di 320 mg/day e un paziente di 60 kg).

In studi non clinici di sicurezza, dosi elevate di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nei ratti una riduzione dei parametri cellulari (eritrociti, emoglobina, ematocrito) ed evidenza di modifiche nell'emodinamica renale (urea plasmatica lievemente elevata e iperplasia tubulare renale e basofilia nei maschi). Nei ratti queste dosi (da 200 a 600 mg/kg/day) sono circa 6 e 18 volte la dose raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli presumono una dose di 320 mg/day e un paziente di 60 kg).

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

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

Popolazione pediatrica

Dosaggi orali giornalieri nei neonati e nei piccoli del ratto (da 7 a 70 giorni dopo il parto) con valsartan a dosi basse pari a 1 mg/kg/die (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/die su base di esposizione sistemica) ha prodotto un danno renale irreversibile e persistente. Questi effetti summenzionati rappresentano un effetto farmacologico esagerato atteso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti di tipo 1 dell'angiotensina II; questi effetti vengono osservati se i ratti vengono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con le 36 settimane di gestazione nell'uomo, che possono occasionalmente estendersi a 44 settimane dopo il concepimento. I ratti dello studio di valsartan sui piccoli sono stati trattati con dosi fino al giorno 70, e non possono escludersi effetti sulla maturazione renale (4-6 settimane dopo la nascita). La maturazione renale funzionale è un processo che nell'uomo continua nel primo anno di età. Di conseguenza, non si può escludere la rilevanza clinica nei bambini <1 anno di età, mentre i dati preclinici non indicano un problema di sicurezza nei bambini di età superiore a 1 anno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Talco
Magnesio stearato
Amido pregelatinizzato

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Talco
Macrogol 4000
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni d'impiego.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

14, 28, 56 o 98 compresse rivestite con film (OPA/Alluminio/PVC/Alluminio oppure PVC/Aclar/Alluminio).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

042052011 - Valsartan Ranbaxy Italia 320 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in OPA/Al/PVC/Al

042052023 - Valsartan Ranbaxy Italia 320 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in OPA/Al/PVC/Al

042052035 - Valsartan Ranbaxy Italia 320 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in OPA/Al/PVC/Al

042052047 - Valsartan Ranbaxy Italia 320 mg compresse rivestite con film – 98 cpr. in OPA/Al/PVC/Al

042052050 - Valsartan Ranbaxy Italia 320 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in PVC/Aclar/Al

042052062 - Valsartan Ranbaxy Italia 320 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in PVC/Aclar/Al

042052074 - Valsartan Ranbaxy Italia 320 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in PVC/Aclar/Al

042052086 - Valsartan Ranbaxy Italia 320 mg compresse rivestite con film – 98 cpr. in PVC/Aclar/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO