

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Pensa 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan

Eccipienti con effetto conosciuto:

Ogni compressa contiene:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

Infarto miocardico recente

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

Insufficienza cardiaca

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Infarto miocardico recente

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

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

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

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

Insufficienza cardiaca

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

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Non è tuttavia raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, valsartan e un beta-bloccante o un diuretico risparmiatore di potassio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

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

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 mL/min/1.73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Diabete mellito

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

L'uso di Valsartan Pensa è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

Popolazione pediatrica

Ipertensione pediatrica

Bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg al giorno per quelli che pesano 35 kg o più. La dose deve essere regolata in base alla risposta della pressione arteriosa. Fare riferimento alla tabella sottostante per le dosi massime studiate durante la sperimentazione clinica

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

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

Bambini con meno di 6 anni di età

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

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

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

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

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

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

Insufficienza cardiaca pediatrica e infarto del miocardio recente

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

Metodo di somministrazione

Valsartan Pensa 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.
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperkaliemia

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

Pazienti sodio e/o volume depleti

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

Stenosi dell'arteria renale

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

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

Trapianto renale

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan Pensa 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).

Insufficienza renale

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'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 con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). L'uso concomitante di AIIRA – incluso Valsartan Pensa o di ACE-inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Insufficienza epatica

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

Gravidanza

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

immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 and 4.6).

Infarto miocardico recente

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

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

L'uso di Valsartan Pensa 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, purchè vengano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando Valsartan Pensa viene assunto in associazione con un ACE-inibitore.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'associazione tripla di un ACE inibitore, un beta-bloccante e Valsartan Pensa non ha dimostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Questa associazione sembra aumentare il rischio di eventi avversi e non è pertanto raccomandata.

Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e valsartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione del sangue.

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 Pensa in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente provoca una riduzione della pressione arteriosa, ma non è normalmente necessaria la sospensione della terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purchè 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 es., pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con ACE-inibitori è stato associato a oliguria e/o azotemia progressiva e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte. Poichè il valsartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Valsartan Pensa 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.

Storia di angioedema

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

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa

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

Popolazione pediatrica

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 richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml / min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con valsartan. Questo vale particolarmente quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale. L'uso concomitante di (AIIRA) - tra cui Valsartan Pensa o di ACE-inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Funzionalità epatica compromessa

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

Avvisi relativi agli eccipienti

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

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

Questo farmaco contiene meno di 23 mg di sodio per dose; ovvero, è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

E' necessaria attenzione quando un AIIRA, incluso Valsartan Pensa, viene co-somministrato con altri agenti bloccanti i RAAS quali ACE-inibitori o aliskiren (vedere paragrafo 4.4) .

L'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina (AIIRA) tra cui Valsartan Pensa o di inibitori dell'enzima di conversione dell'enzima angiotensina (ACE) con aliskiren in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (GFR <60 ml/min/1.73m²) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Litio

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

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

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

Uso concomitante che richiede cautela

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

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

Trasportatori

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

Altri

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

Popolazione pediatrica

Nell'ipertensione dei bambini e degli adolescenti, dove le anomalie renali sono comuni, si raccomanda cautela con l'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone in quanto possono aumentare 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 degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

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

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

E' noto che l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). Vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza". Se dovesse verificarsi esposizione ad un AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento, l'uso di Valsartan Pensa 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.

Fertilità

Valsartan Pensa non ha avuto effetti negativi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine con dosi orali fino a 200mg/kg/giorno. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg / die per un paziente di 60 kg).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è 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 ($\geq 1/10$)

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

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

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

molto rara ($<1/10.000$)

non nota (non può essere valutata dai dati disponibili).

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

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

- Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, riduzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico, 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	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale, aumento della creatinina sierica
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 randomizzati, in doppio cieco in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, nessuna differenza rilevante in termini di tipologia, frequenza e gravità delle reazioni avverse sono state identificate tra il profilo di sicurezza per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e quello in precedenza riportato per i pazienti adulti.

Lo sviluppo neurocognitivo e la valutazione dei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e 16 anni di età non hanno rivelato effetti negativi clinicamente rilevanti dopo il trattamento con Valsartan Pensa per un massimo di un anno.

In uno studio in doppio cieco randomizzato in 90 bambini di età compresa tra 1-6 anni, che è stata seguita da una estensione dello studio di un anno in aperto, sono stati osservati due morti e casi isolati di marcati innalzamenti delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva significative comorbidità. Non è stata stabilita una relazione causale con Valsartan Pensa. In un secondo studio in cui sono stati randomizzati 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, non si sono verificati né alcun significativo aumento delle transaminasi epatiche né decessi con il trattamento con valsartan.

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

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

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

- Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca (studiati nei soli 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	Aumento del potassio sierico- 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	Aumentati valori della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Angioedema
Non nota	Eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, affaticamento

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un continuo monitoraggio 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 Pensa può provocare una marcata ipotensione, che in determinate circostanze può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

Trattamento

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

Se si manifesta ipotensione si deve porre il paziente in posizione supina e procedere alla correzione del volume ematico

Valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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.

Infarto miocardico recente

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

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

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

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

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

Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale di confronto tra valsartan e placebo su mortalità e morbilità in 5.010 con insufficienza cardiaca di classe NYHA II (62%), III (36%) e IV (2%), trattati con le terapie usuali e con LVEF $< 40\%$ e diametro diastolico interno del ventricolo sinistro (LVIDD) $> 2,9$ cm/m². 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 Pensa nel Val-HeFT è stata di 254 mg. Lo studio aveva 2 obiettivi primari: mortalità (tempo al decesso) per tutte le cause e mortalità e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come decesso, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o somministrazione intravenosa di inotropi o vasodilatatori per 4 ore o più senza ospedalizzazione.

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

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore ($n=366$) i benefici relativi alla 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 contro 27,1% placebo) e il rischio composito mortalità e morbidità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan contro 42,5% placebo). Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un beta-bloccante la mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile ($p=NS$) nei gruppi (21,8%) e placebo (22,5%). Il rischio composito mortalità e morbidità si è significativamente ridotto del 18,3% (95% CI: 8% a 28%) con valsartan rispetto a placebo (31,0% contro 36,3%).

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresa la dispnea, l'affaticamento, l'edema e i rantoli in confronto 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.

Popolazione pediatrica Iperensione

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

Patologie renali e urinarie e obesità erano le condizioni mediche di base più comuni che hanno potenzialmente contribuito all'iperensione nei bambini arruolati in questi studi.

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

In uno studio clinico su 261 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni di età, i pazienti con peso < 35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg di valsartan compresse giornaliere (bassa, media e alta dose) e i pazienti con peso \geq 35 kg hanno ricevuto 20, 80, e 160 mg di valsartan compresse al giorno (bassa, media e alta dose). Alla fine di 2 settimane, valsartan aveva 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 da 8, 10, 12 mm Hg rispetto al basale. I pazienti sono stati ri-randomizzati e hanno continuato a ricevere la stessa dose di valsartan o sono stati passati al placebo.

Nei pazienti che hanno continuato a ricevere le dosi medio e alte di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era -4 e -7 mm Hg più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nei pazienti trattati con la dose bassa di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era simile a quella dei pazienti che avevano ricevuto il trattamento con placebo. Nel complesso, l'effetto antipertensivo dose dipendente di valsartan è stato 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 eleggibili sono stati randomizzati a ricevere valsartan o enalapril compresse per 12 settimane. Bambini di peso compreso tra \geq 18 kg e < 35 kg hanno ricevuto 80 mg di valsartan o enalapril 10 mg; quelli con peso tra \geq 35 kg e < 80 kg hanno ricevuto 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril; quelli con peso \geq 80 kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o 40 mg di enalapril. Le riduzioni della pressione sistolica erano paragonabili nei pazienti trattati con valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mm Hg) (non-inferioriti p - value < 0,0001). Risultati simili sono

stati osservati per la pressione diastolica, con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg con valsartan ed enalapril , rispettivamente.

Esperienza clinica in bambini con meno di 6 anni di età

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

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Diovan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in infarto e scompenso cardiaco dopo infarto miocardico recente. Vedere la sezione 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

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

Distribuzione:

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

Biotrasformazione:

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

Eliminazione:

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

Pazienti con insufficienza cardiaca:

I tempi medi per raggiungere le concentrazioni di picco e l'emivita di eliminazione di valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C_{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 di circa 1,7. La clearance apparente di valsartan in seguito a somministrazione orale è di circa 4,5 l/ora. Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'età non influenza la clearance apparente.

Popolazioni speciali

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.

Alterata funzionalità renale

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

Alterata funzionalità epatica

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

Popolazione pediatrica

In uno studio su 26 pazienti ipertesi pediatrici (età 1-16 anni) trattati con una singola dose di valsartan sospensione (media: 0,9-2 mg / kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan era comparabile in tutta la fascia d'età 1-16 anni e simile a quella degli adulti trattati con la stessa formulazione.

Compromissione della funzionalità renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m² (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima umana su base mg/m² (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 quotidiana a ratti neonati/ giovani (dal giorno postnatale 7 al giorno postnatale 70) con valsartan a bassi dosaggi, come 1 mg/kg/die (circa il 10-35 % della dose massima raccomandata pediatrica pari a 4 mg/kg/giorno in base all'esposizione sistemica) ha prodotto persistenti danni renali irreversibili. Questi effetti sopra menzionati rappresentano un atteso effetto farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II di tipo I; tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)
Silice colloidale anidra (E 551)
Sorbitolo (E-420)
Magnesio carbonato (E 504)
Amido di mais pregelatinizzato
Povidone K-25 (E 1201)
Sodio stearilfumarato
Sodio laurilsolfato
Crospovidone tipo A (E 1202)

Rivestimento

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E 464)
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 4000
Ossido di ferro giallo (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Da conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nel confezionamento originale per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

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

Possono essere commercializzate non tutte le confezioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna necessità particolare.

Il prodotto inutilizzato o avanzato deve essere smaltito conformemente alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"40 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 041849011

"40 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 041849023

"40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 041849035

"40 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 041849047

"40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC n. 041849050

"40 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 041849062

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19/07/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Pensa 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan

Eccipienti con effetto conosciuto:

Ogni compressa contiene

sorbitolo..... 9,25 mg

lattosio monoidrato..... 1,1 mg

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale in pazienti adulti, in bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età.

Infarto miocardico recente

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

Insufficienza cardiaca

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per Valsartan Pensa 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 Pensa 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.

Infarto miocardico recente

Nei pazienti clinicamente stabili, la terapia può essere iniziata 12 ore dopo un infarto miocardico. Dopo una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, la dose di valsartan deve essere aumentata a 40 mg, 80 mg e 160 mg due volte al giorno nelle settimane successive. La dose iniziale è ottenuta mediante la compressa divisibile da 40 mg. La dose massima da raggiungere è 160 mg due volte al giorno. In generale si raccomanda che i pazienti raggiungano una dose di 80 mg due volte al giorno entro 2 settimane dall'inizio della terapia e la dose massima, 160 mg due volte al giorno, entro 3 mesi, a seconda della tollerabilità del paziente. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica o disfunzione renale si deve considerare una riduzione del dosaggio.

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

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

Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per Valsartan Pensa 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. Non è tuttavia raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, valsartan e un beta-bloccante o un diuretico risparmiatore di potassio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

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

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 mL/min/1.73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Diabete mellito

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

L'uso di Valsartan Pensa è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

Bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg al giorno per quelli che pesano 35 kg o più. La dose deve essere regolata in base alla risposta della pressione arteriosa. Fare riferimento alla tabella sottostante per le dosi massime studiate durante la sperimentazione clinica. Dosi superiori a quelle elencate non sono state studiate e sono pertanto sconsigliate.

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

Bambini con meno di 6 anni di età

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

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

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

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

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

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

Insufficienza cardiaca pediatrica e infarto del miocardio recente

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

Metodo di somministrazione

Valsartan Pensa 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.
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperkaliemia

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

Pazienti sodio e/o volume depleti

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

Stenosi dell'arteria renale

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

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

Trapianto renale

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan Pensa 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).

Insufficienza renale

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'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 con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). L'uso concomitante di AIIIRA– incluso Valsartan Pensa o di ACE-inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Insufficienza epatica

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

Gravidanza

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

Infarto miocardico recente

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

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

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

Insufficienza cardiaca

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando Valsartan Pensa viene assunto in associazione con un ACE-inibitore.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'associazione tripla di un ACE inibitore, un beta-bloccante e Valsartan Pensa non ha dimostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Questa associazione sembra aumentare il rischio di eventi avversi e non è pertanto raccomandata.

Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e valsartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione del sangue.

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 Pensa in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente provoca una riduzione della pressione arteriosa, ma non è normalmente necessaria la sospensione della terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purchè 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 (ad es., pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con ACE inibitori è stato associato con oliguria e/o azotemia progressiva e in rari casi a insufficienza renale acuta e/o morte. Poichè valsartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Valsartan Pensa 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.

Storia di angioedema

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

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

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

Popolazione pediatrica

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 richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml / min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con valsartan. Questo vale particolarmente quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

Funzionalità epatica compromessa

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

Avvisi relativi agli eccipienti

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

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

Questo farmaco contiene meno di 23 mg di sodio per dose; ovvero, è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

E' necessaria attenzione mentre quando un AIIRA, tra cui Valsartan Pensa, viene co-somministrato con altri agenti bloccanti i RAAS quali ACE-inibitori o aliskiren (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina (AIIRA) tra Valsartan Pensa o di inibitori dell'enzima di conversione dell'enzima angiotensina (ACE) con aliskiren in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (GFR <60 ml/min/1.73m²) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Litio

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

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

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

Uso concomitante che richiede cautela

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

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

Trasportatori

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

Altri

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

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

E' noto che l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). Vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza". Se dovesse verificarsi esposizione ad un AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento, l'uso di Valsartan Pensa 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.

Fertilità

Valsartan Pensa non ha avuto effetti negativi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine con dosi orali fino a 200mg/kg/dat. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg / die per un paziente di 60 kg).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è 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 ($\geq 1/10$)

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

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

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

molto rara ($<1/10.000$)

non nota (non può essere valutata dai dati disponibili).

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

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

- Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota	Riduzione dell'emoglobina, riduzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico, 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	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale, aumento della creatinina sierica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento

Popolazione pediatrica

Iperensione

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

Lo sviluppo neurocognitivo e la valutazione dei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 ei 16 anni non hanno rivelato effetti negativi clinicamente rilevanti dopo il trattamento con Valsartan Pensa per un massimo di un anno.

In uno studio in doppio cieco randomizzato in 90 bambini di età compresa tra 1-6 anni, che è stata seguita da una estensione dello studio di un anno in aperto, sono stati osservati due morti e casi isolati di marcati aumenti delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva significative comorbidità. Non è stata stabilita una relazione causale con Valsartan Pensa. In un secondo studio in cui sono stati randomizzati 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, non si sono verificati né alcun significativo aumento delle transaminasi epatiche né decessi con il trattamento con valsartan

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

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

- Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca(studiati nei soli 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	Aumento del potassio sierico, 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	Aumentati valori della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Angioedema
Non nota	Eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, affaticamento

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un continuo monitoraggio 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 Pensa può provocare una marcata ipotensione, che in determinate circostanze può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

Trattamento

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

Se si manifesta ipotensione si deve porre il paziente in posizione supina e procedere alla correzione del volume ematico

Valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore

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

Ipertensione

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

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

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

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

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

Infarto miocardico recente

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

Valsartan è risultato efficace quanto captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause dopo 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 rispetto

al captopril da solo. 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 dovuti a vari tipi di disfunzione renale è stata del 1,1% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan, del 1,3% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan+captopril e dello 0,8% nel gruppo di pazienti trattati con captopril. La valutazione dei pazienti post-infarto miocardico deve comprendere un esame della funzionalità renale.

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

Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale di confronto tra valsartan e placebo sulla morbilità 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/m². 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 due anni circa. La dose media giornaliera di Valsartan Pensa nel Val-HeFT è stata di 254 mg. Lo studio aveva due obiettivi primari: mortalità (tempo al decesso) per tutte le cause e mortalità e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come decesso, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o somministrazione intravenosa di 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 (mortalità e morbilità composita pari al 21,9% nel gruppo placebo contro il 25,4% del gruppo valsartan) sono stati osservati nei pazienti trattati con la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan.

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore (n=366) i benefici relativi alla morbilità sono stati superiori. In tale sottogruppo la mortalità dovuta a tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: -6% a 58%) (17,3% valsartan contro 27,1% placebo) e il rischio composito mortalità e morbilità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan contro 42,5% placebo). Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un beta-bloccante la mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi trattati con valsartan (21,8%) e con placebo (22,5%). Il rischio composito mortalità e morbilità si è significativamente ridotto del 18,3% (95% CI: 8% a 28%) con valsartan rispetto a placebo (31,0% contro 36,3%).

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresa la dispnea, l'affaticamento, l'edema e i rantoli, in confronto 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 al placebo, la frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan era significativamente aumentata e il LVIDD significativamente ridotto rispetto al basale.

Popolazione pediatrica

Iperensione

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

Patologie renali e urinarie e obesità erano le condizioni mediche di base più comuni che hanno potenzialmente contribuito all'ipertensione nei bambini arruolati in questi studi.

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

In uno studio clinico su 261 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni di età, i pazienti con peso < 35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg di valsartan compresse giornaliere (bassa, media e alta dose) e i pazienti con peso \geq 35 kg hanno ricevuto 20, 80 e 160 mg di valsartan compresse al giorno (bassa, media e alta dose). Alla fine di 2 settimane, valsartan aveva ridotto la pressione sia sistolica e diastolica in modo dose-dipendente.

Complessivamente i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica da 8, 10, 12 mmHg rispetto al basale. I pazienti sono stati ri-randomizzati e hanno continuato a ricevere la stessa dose di valsartan o sono stati passati al placebo.

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

L'esperienza clinica in bambini con meno di 6 anni di età

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

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Diovan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in infarto e scompenso cardiaco dopo infarto miocardico recente. Vedere la sezione 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.3 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

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

Distribuzione:

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

Biotrasformazione:

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

Eliminazione:

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

Pazienti con insufficienza cardiaca:

I tempi medi per raggiungere le concentrazioni di picco e l'emivita di eliminazione di valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C_{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.

Popolazioni speciali

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.

Alterata funzionalità renale

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

Alterata funzionalità epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Compromissione della funzionalità renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m² (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima umana su base mg/m² (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 quotidiana ai neonatali/ratti giovani (dal giorno postnatale 7 al giorno postnatale 70) con valsartan a bassi dosaggi, come 1 mg/kg/die ((circa il 10-35 % della dose massima raccomandata pediatrica pari a 4 mg/kg/giorno in base all'esposizione sistemica) ha prodotto persistenti danni renali irreversibili. Questi effetti sopra menzionati rappresentano un effetto farmacologico atteso esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina II di tipo 1 bloccanti, tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)
Silice colloidale anidra (E 551)
Sorbitolo (E-420)
Magnesio carbonato (E 504)
Amido di mais pregelatinizzato
Povidone K-25 (E 1201)
Sodio stearilfumarato
Sodio laurilsolfato
Crospovidone tipo A (E 1202)

Rivestimento

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E 464)
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 4000
Ossido di ferro rosso (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Da conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nel confezionamento originale per proteggerlo dall'umidità

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

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

Possono essere commercializzate non tutte le confezioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna necessità particolare.

Il prodotto inutilizzato o avanzato deve essere smaltito conformemente alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VALSARTAN PENZA "80 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849074

VALSARTAN PENZA "80 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849086

VALSARTAN PENZA "80 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849098

VALSARTAN PENZA "80 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849100

VALSARTAN PENZA "80 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849112

VALSARTAN PENZA "80 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849124

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19/07/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Pensa 160 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan

Eccipienti con effetto conosciuto:

Ogni compressa contiene

sorbitolo.....18,5 mg

lattosio monoidrato..... 2,2 mg

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale in pazienti adulti e dell'ipertensione in bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età.

Infarto miocardico recente

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

Insufficienza cardiaca

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per Valsartan Pensa 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 Pensa può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, e 5.1). L'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, diminuirà ancor di più la pressione arteriosa in questi pazienti.

Infarto miocardico recente

Nei pazienti clinicamente stabili, la terapia può essere iniziata 12 ore dopo un infarto miocardico. Dopo una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, la dose di valsartan deve essere aumentata a 40 mg, 80 mg e 160 mg due volte al giorno nelle settimane successive. La dose iniziale è ottenuta mediante la compressa divisibile da 40 mg. La dose massima da raggiungere è 160 mg due volte al giorno. In generale si raccomanda che i pazienti raggiungano una dose di 80 mg due volte al giorno entro 2 settimane dall'inizio della terapia e la dose massima, 160 mg due volte al giorno, entro 3 mesi, a seconda della tollerabilità del paziente. Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica o disfunzione renale si deve considerare una riduzione del dosaggio.

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

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

Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale raccomandato per Valsartan Pensa 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. Non è tuttavia raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, valsartan e un beta-bloccante o un diuretico risparmiatore di potassio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale.

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

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

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 mL/min/1.73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Diabete mellito

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

L'uso di Valsartan Pensa è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

Popolazione pediatrica

Ipertensione pediatrica

Bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età

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

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

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

Bambini con meno di 6 anni di età

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

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

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

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

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

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

Insufficienza cardiaca pediatrica e infarto del miocardio recente

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

Metodo di somministrazione

Valsartan Pensa 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.
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperkaliemia

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

Pazienti sodio e/o volume depleti

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

Stenosi dell'arteria renale

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

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

Trapianto renale

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan Pensa 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).

Insufficienza renale

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'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 con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). L'uso concomitante di ARBs – incluso Valsartan Pensa o di ACE-inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Insufficienza epatica

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

Gravidanza

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

trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 and 4.6).

Infarto miocardico recente

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

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

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

Insufficienza cardiaca

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

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 Pensa in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente provoca una riduzione della pressione arteriosa, ma non è normalmente necessaria la sospensione della terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purchè vengano seguite le avvertenze posologiche (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad es., pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con ACE inibitori è stato associato con oliguria e/o progressiva azotemia e in rari casi a insufficienza renale acuta e/o morte. Poichè valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Valsartan Pensa possa essere associato a insufficienza renale. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica

Storia di angioedema

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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 richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml / min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale e il potassio sierico dovrebbero essere attentamente monitorati durante il trattamento con valsartan. Questo vale particolarmente quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

Funzionalità epatica compromessa

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

Avvisi relativamente agli eccipienti

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

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

Questo farmaco contiene meno di 23 mg di sodio per dose; ovvero, è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

E' necessaria attenzione mentre ARBs, tra cui Valsartan Pensa, viene co-somministrato con altri agenti bloccanti i RAAS quali ACE-inibitori o aliskiren (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) tra Valsartan Pensa o di inibitori dell'enzima di conversione dell'enzima angiotensina (ACE) con aliskiren in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (GFR <60 ml/min/1.73m²) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Litio

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

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

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

Uso concomitante che richiede cautela

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

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

I trasportatori

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

Altri

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

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

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

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento, l'uso di Valsartan Pensa 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.

Fertilità

Valsartan Pensa non ha avuto effetti negativi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine con dosi orali fino a 200mg/kg/dat. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg / die per un paziente di 60 kg).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è 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 ($\geq 1/10$)
- comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)
- non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$)
- rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
- molto rara ($<1/10.000$)
- non nota (non può essere valutata dai dati disponibili).

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

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

▪ Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, riduzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico, 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	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale, aumento della creatinina sierica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento

Popolazione pediatrica

Iperensione

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

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

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

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

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

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

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

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	Aumento del potassio sierico, 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	Aumentati valori della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Angioedema
Non nota	Eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, affaticamento

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette dopo autorizzazione del prodotto medicinale è importante. Esso permette un continuo monitoraggio 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 di Valsartan Pensa può provocare una marcata ipotensione, che in determinate circostanze può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

Trattamento

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

Se si manifesta ipotensione si deve prendere una corretta posizione supina. Somministrare rapidamente sale e soluzioni sostitutive del plasma.

Valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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.

Ipotensione

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

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

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

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

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

Infarto miocardico recente

Lo studio Valsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) è uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco condotto in 14.703 pazienti con infarto miocardico acuto e segni, sintomi o evidenza radiologica di insufficienza cardiaca congestizia e/o evidenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (resa manifesta da una frazione di eiezione ≤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 di 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 rispetto al captopril da solo. 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 dovuti a vari tipi di disfunzione renale è stata del 1,1% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan, del 1,3% nel gruppo di pazienti trattati con valsartan+captopril e dello 0,8% nel gruppo di pazienti trattati con captopril. La valutazione dei pazienti post-infarto miocardico deve comprendere un esame della funzionalità renale.

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

Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale di confronto tra valsartan e placebo sulla morbilità 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/m². 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 due anni circa. La dose media giornaliera di Valsartan Pensa nel Val-HeFT è stata di 254 mg. Lo studio aveva due obiettivi primari: mortalità (tempo al decesso) per tutte le cause e mortalità e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come decesso, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o somministrazione intravenosa di 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 (mortalità e morbilità composita pari al 21,9% nel gruppo placebo contro il 25,4% del gruppo valsartan) sono stati osservati nei pazienti trattati con la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan.

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore (n=366) i benefici relativi alla morbilità sono stati superiori. In tale sottogruppo la mortalità dovuta a tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: -6% a 58%) (17,3% valsartan contro 27,1% placebo) e il rischio composito mortalità e morbilità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan contro 42,5% placebo). Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un beta-bloccante la mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi trattati con valsartan (21,8%) e con placebo (22,5%). Il rischio composito mortalità e morbilità si è significativamente ridotto del 18,3% (95% CI: 8% a 28%) con valsartan rispetto a placebo (31,0% contro 36,3%).

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresa la dispnea, l'affaticamento, l'edema e i rantoli, in confronto 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 al placebo, la frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan era significativamente aumentata e il LVIDD significativamente ridotto rispetto al basale.

Popolazione pediatrica

Ipertensione

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

Patologie renali e urinarie e obesità erano le condizioni mediche di base più potenzialmente comuni che contribuiscono a ipertensione nei bambini arruolati in questi studi.

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

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

Complessivamente i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica da 8, 10, 12 mmHg dalla linea di base, rispettivamente. I pazienti sono stati ri-randomizzati per continuare a ricevere la stessa dose di valsartan o sono stati passati al placebo.

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

L'esperienza clinica in bambini con meno di 6 anni di età

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

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Diovan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in infarto e scompenso cardiaco dopo infarto miocardico recente. Vedere la sezione 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.4 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

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

Distribuzione:

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

Biotrasformazione:

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

Eliminazione:

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

Pazienti con insufficienza cardiaca:

I tempi medi per raggiungere le concentrazioni di picco e l'emivita di eliminazione di valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca sono simili a quelli osservati nei volontari sani. I valori di AUC e C_{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.

Alterata funzionalità renale

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

Alterata funzionalità epatica

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

Popolazione pediatrica

In uno studio su 26 pazienti ipertesi pediatrici (età 1-16 anni) in una singola dose di una sospensione di valsartan (media: 0,9-2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan era comparabile in tutta la fascia d'età 1-16 anni e simile a quella degli adulti trattati con la stessa formulazione.

Funzione renale compromessa

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m² (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima umana su base mg/m² (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 quotidiana ai neonatali/ratti giovani (dal giorno postnatale 7 al giorno postnatale 70) con valsartan a bassi dosaggi, come 1 mg/kg/die (circa il 10-35 % della dose massima raccomandata pediatrica di 4 mg/kg/giorno su base dell'esposizione sistemica) ha prodotto persistenti danni renali irreversibili. Questi effetti sopra menzionati rappresentano un effetto farmacologico atteso esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina II di tipo 1 bloccanti, tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)

Silice colloidale anidra (E 551)

Sorbitolo (E-420)

Magnesio carbonato (E 504)

Amido di mais pregelatinizzato

Povidone K-25 (E 1201)

Sodio stearilfumarato

Sodio laurilsolfato

Crospovidone tipo A (E 1202)

Rivestimento

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E 464)

Titanio diossido (E 171)
Macrogol 4000
Ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro marrone (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Da conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nel confezionamento originale per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

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

Possono essere commercializzate non tutte le confezioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna necessità particolare.

Il prodotto inutilizzato o avanzato deve essere smaltito conformemente alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VALSARTAN PENZA "160 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849136

VALSARTAN PENZA "160 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849148

VALSARTAN PENZA "160 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849151

VALSARTAN PENZA "160 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849163

VALSARTAN PENZA "160 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849175

VALSARTAN PENZA "160 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 041849187

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
19/07/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

3. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Pensa 320 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan

Eccipienti con effetto conosciuto:

Ogni compressa contiene

sorbitolo.....37.0 mg

lattosio monoidrato..... 4.3 mg

sodio..... 1.28 mg (0,06 mmol)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Valsartan Pensa 320 mg compresse rivestite con film: cilindriche, rivestite, marcate da un lato, compresse rivestite con un film ocra.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale in pazienti adulti e dell'ipertensione in bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per Valsartan Pensa 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 320 mg e fino ad un massimo di 320 mg.

Valsartan Pensa può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafo 4.3, 4.4 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.

Insufficienza renale

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

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 mL/min/1.73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Diabete mellito

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

L'uso di Valsartan Pensa è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

Bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni d'età

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg al giorno per quelli che pesano 35 kg o più. La dose deve essere regolata in base alla risposta della pressione arteriosa. Fare riferimento alla tabella sottostante per le dosi massime studiate durante la sperimentazione clinica.

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

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

Bambini con meno di 6 anni di età

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

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

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

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

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

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

Insufficienza cardiaca pediatrica e infarto del miocardio recente

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

Metodo di somministrazione

Valsartan Pensa 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.
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di Valsartan Pensa con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperkaliemia

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

Pazienti sodio e/o volume depleti

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

Stenosi dell'arteria renale

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

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

Trapianto renale

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan Pensa 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).

Insufficienza renale

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'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 con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). L'uso concomitante di AIIRA – incluso Valsartan Pensa o di ACE-inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Insufficienza epatica

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

Gravidanza

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

Storia di angioedema

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

Altre condizioni in seguito alla stimolazione del sistema renina-angiotensina

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

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

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

Popolazione pediatrica

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 richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml / min (vedere

paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con valsartan. Questo vale particolarmente quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

Funzionalità epatica compromessa

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

Avvisi relativi agli eccipienti

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

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

Questo farmaco contiene meno di 23 mg di sodio per dose; ovvero, è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

E' necessaria attenzione mentre AIIRA, tra cui Valsartan Pensa, viene co-somministrato con altri agenti bloccanti i RAAS quali ACE-inibitori o aliskiren (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina (AIIRA) tra cui Valsartan Pensa o di inibitori dell'enzima di conversione dell'enzima angiotensina (ACE) con aliskiren in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (GFR <60 ml/min/1.73m²) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Litio

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

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

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

Uso concomitante che richiede cautela

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

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in associazione a FANS, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e

FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e indurre un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

Trasportatori

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

Altri

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

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

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

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento, l'uso di Valsartan Pensa 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.

Fertilità

Valsartan Pensa non ha avuto effetti negativi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine con dosi orali fino a 200mg/kg/dat. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg / die per un paziente di 60 kg).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è 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 ($\geq 1/10$)

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

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

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

molto rara ($<1/10.000$)

non nota (non può essere valutata dai dati disponibili).

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

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

- Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, riduzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico, 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	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	

Non nota	Angioedema, eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale, aumento della creatinina sierica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento

Popolazione pediatrica

Iperensione

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

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

In uno studio in doppio cieco randomizzato in 90 bambini di età compresa tra 1-6 anni, che è stata seguita da una estensione dello studio di un anno in aperto, sono stati osservati due morti e casi isolati di marcati aumenti delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione che aveva significative comorbidità. Non è stata stabilita una relazione causale con Valsartan Pensa. In un secondo studio in cui sono stati randomizzati 75 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni, non si sono verificati né alcun significativo aumento delle transaminasi epatiche né decessi con il trattamento con valsartan.

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

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

- Post-infarto miocardico e/o insufficienza cardiaca (studiati nei soli 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	Aumento del potassio sierico, 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	Aumentati valori della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Angioedema
Non nota	Eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, Affaticamento

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo autorizzazione del prodotto medicinale è importante, in quanto permette un continuo monitoraggio 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 di Valsartan Pensa può provocare una marcata ipotensione, che in determinate circostanze può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

Trattamento

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

Se si manifesta ipotensione si deve porre il paziente in posizione supina e procedere alla correzione del volume ematico

Valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Ipertensione

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

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore e il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta l'effetto

antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e gli effetti massimi vengono ottenuti entro 4 settimane e mantenuti nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

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

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

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

Popolazione pediatrica

Ipertensione

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

Patologie renali e urinarie e obesità erano le condizioni mediche di base più comuni che hanno potenzialmente contribuito all'ipertensione nei bambini arruolati in questi studi.

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

In uno studio clinico su 261 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni di età, i pazienti con peso < 35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg di valsartan compresse giornaliere (bassa, media e alta dose) e i pazienti con peso ≥ 35 kg hanno ricevuto 20, 80 e 160 mg di valsartan compresse al giorno (bassa, media e alta dose). Alla fine di 2 settimane, valsartan aveva ridotto la pressione sia sistolica e diastolica in modo dose-dipendente.

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

Nei pazienti che hanno continuato a ricevere le dosi medio e alte di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era -4 e -7 mmHg più bassa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nei pazienti trattati con la dose bassa di valsartan, la pressione arteriosa sistolica a valle era simile a quella dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con placebo. Nel complesso, l'effetto antipertensivo dose dipendente di valsartan è stato 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 eleggibili sono stati randomizzati a ricevere valsartan o enalapril compresse per 12 settimane. Bambini di peso compreso tra ≥ 18 kg e < 35 kg hanno ricevuto 80 mg di valsartan o enalapril 10 mg; quelli con peso tra ≥ 35 kg e < 80 kg valsartan hanno ricevuto 160 mg o 20 mg di enalapril; quelli con peso ≥ 80 kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o enalapril 40 mg. Riduzioni della pressione sistolica erano paragonabili nei pazienti trattati con valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (non-inferiority p - value < 0,0001). Risultati simili sono stati

osservati per la pressione diastolica, con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg con valsartan ed enalapril , rispettivamente.

L'esperienza clinica in bambini con meno di 6 anni di età

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

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Diovan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in infarto e scompenso cardiaco dopo infarto miocardico recente. Vedere la sezione 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.5 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

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

Distribuzione:

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

Biotrasformazione:

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

Eliminazione:

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

Popolazioni speciali

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.

Alterata funzionalità renale

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

Alterata funzionalità epatica

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

Popolazione pediatrica

In uno studio su 26 pazienti ipertesi pediatrici (età 1-16 anni) trattati con una singola dose di valsartan sospensione (media: 0,9-2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan era comparabile in tutta la fascia d'età 1-16 anni e simile a quella degli adulti trattati con la stessa formulazione.

Compromissione della funzionalità renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m² (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima umana su base mg/m² (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 quotidiana ai neonatali/ratti giovani (dal giorno postnatale 7 al giorno postnatale 70) con valsartan a bassi dosaggi, come 1 mg/kg/die (circa il 10-35 % della dose massima raccomandata pediatrica

pari a 4 mg/kg/giorno in base all'esposizione sistemica) ha prodotto persistenti danni renali irreversibili. Questi effetti sopra menzionati rappresentano un effetto farmacologico atteso esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina II di tipo 1 bloccanti, tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)

Silice colloidale anidra (E 551)

Sorbitolo (E-420)

Magnesio carbonato (E 504)

Amido di mais pregelatinizzato

Povidone K-25 (E 1201)

Sodio stearilfumarato

Sodio laurilsolfato

Crospovidone tipo A (E 1202)

Rivestimento

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E 464)

Titanio diossido (E 171)

Macrogol 4000

Ossido di ferro rosso (E 172)

Ossido di ferro marrone (E 172)

Lacca di alluminio indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Da conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nel confezionamento originale per proteggerlo dall'umidità

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.

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

Possono essere commercializzate non tutte le confezioni.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna necessità particolare.

Il prodotto inutilizzato o avanzato deve essere smaltito conformemente alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.

Via Ippolito Rosellini, 12

20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"320 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n.
041849199

"320 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n.
041849201

"320 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n.
041849213

"320 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n.
041849225

"320 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n.
041849237

"320 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n.
041849249

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19/07/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO