

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan Aurobindo Pharma Italia 80 mg capsule rigide
Valsartan Aurobindo Pharma Italia 160 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 80 mg di valsartan.
Ogni capsula rigida contiene 160 mg di valsartan.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

-

Valsartan Aurobindo Pharma Italia 80 mg capsule:

Capsule in gelatina rigida di dimensione "3" con cappuccio grigio chiaro opaco/corpo color carne opaco, con "1" sul cappuccio e "71" sul corpo stampati in inchiostro nero, riempite con una polvere granulosa di colore da bianco a biancastro.

Valsartan Aurobindo Pharma Italia 160 mg capsule:

Capsule in gelatina rigida di dimensione "1" con cappuccio grigio chiaro opaco/corpo color carne opaco, con "1" sul cappuccio e "72" sul corpo stampati in inchiostro nero, riempite con una polvere granulosa di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione (solo 80 mg e 160 mg)

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

Infarto del miocardio recente

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

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti adulti quando non possono essere usati gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), o come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando non possono essere usati i beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

PT-H-0885-002-003-DC

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione (solo 80 mg e 160 mg)

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

Valsartan Aurobindo Pharma Italia può anche essere somministrato con altri agenti antiipertensivi. In questi pazienti l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide diminuirà ulteriormente la pressione sanguigna.

Infarto del miocardio recente

In pazienti clinicamente stabili, la terapia può essere iniziata già 12 ore dopo l'infarto del miocardio. Dopo una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, valsartan deve essere titolato a 40 mg, 80 mg e 160 mg due volte al giorno nelle poche settimane successive. La dose iniziale viene fornita da una compressa divisibile da 40 mg.

La dose massima target è di 160 mg due volte al giorno. In generale, si raccomanda che i pazienti raggiungano un livello di dose di 80 mg due volte al giorno entro due settimane dall'inizio del trattamento e che la dose massima target, 160 mg due volte al giorno, venga raggiunta entro tre mesi, sulla base della tollerabilità del paziente. Se si verificano ipotensione sintomatica o disfunzione renale, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose.

Valsartan può essere usato in pazienti trattati con altre terapie post-infarto del miocardio, ad esempio trombolitici, acido acetilsalicylico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Non è raccomandata l'associazione con ACE inibitori (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La valutazione dei pazienti post-infarto del miocardio deve sempre includere la valutazione della funzione renale.

Insufficienza cardiaca

La dose iniziale raccomandata di Valsartan Aurobindo Pharma Italia 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 effettuata ad intervalli di almeno due settimane fino alla dose più elevata, secondo la tollerabilità del paziente. Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose dei diuretici assunti in associazione. La dose giornaliera massima somministrata negli studi clinici è di 320 mg in dosi separate.

Valsartan può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, non è raccomandata la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzione renale.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

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

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

Diabete mellito

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

Insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

Bambini e adolescenti tra i 6 e i 18 anni di età

La dose iniziale è 40 mg una volta al giorno nei bambini con peso inferiore ai 35 kg e 80 mg una volta al giorno per quelli con peso pari o superiore ai 35 kg. La dose deve essere aggiustata sulla base della risposta pressoria. Per le dosi massime studiate negli studi clinici si prega di fare riferimento alla tabella sottostante.

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

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

Bambini di età inferiore ai 6 anni.

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

Uso nei pazienti pediatrici dai 6 ai 18 anni di età con compromissione renale

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

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

Come per gli adulti, valsartan è controindicato nei pazienti pediatrici con grave compromissione epatica, cirrosi biliare e in pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Esiste un'esperienza clinica limitata con valsartan in pazienti pediatrici con compromissione epatica da lieve a moderata. La dose di valsartan non deve eccedere gli 80 mg in questi pazienti.

Insufficienza cardiaca pediatrica e infarto miocardico recente

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Uso concomitante di antagonisti dei recettori dell'angiotensina (ARB) – incluso valsartan – o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE Inibitori) con aliskiren in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperkaliemia

Non è raccomandato l'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti che possono aumentare i livelli di potassio (eparina ecc.). Si deve eseguire un appropriato monitoraggio del potassio.

Funzione renale compromessa

Attualmente non c'è esperienza sulla sicurezza d'impiego nei pazienti con una clearance della creatinina $< 10 \text{ ml/min}$ e in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti. Nei pazienti adulti con clearance della creatinina $> 10 \text{ ml/min}$ non è necessario alcun aggiustamento di dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

L'uso concomitante di antagonisti dei recettori dell'angiotensina (ARB) – incluso valsartan – o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE Inibitori) con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione renale ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Compromissione epatica

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

Pazienti con deplezione di sodio e/o di volume

In pazienti con grave deplezione di sodio e/o di volume, come i pazienti trattati con dosi elevate di diuretici, in rari casi può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Valsartan Aurobindo Pharma Italia. La deplezione di sodio e/o volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con valsartan, ad esempio riducendo la dose del diuretico.

Stenosi dell'arteria renale

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

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

Trapianto di rene

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

Iperaldosteronismo primario

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

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Gravidanza

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

Infarto del miocardio recente

L'associazione di captopril e valsartan non ha mostrato un beneficio clinico aggiuntivo, invece il rischio di eventi avversi è aumentato rispetto al trattamento con le rispettive terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Pertanto, la combinazione di valsartan con un ACE inibitore non è raccomandata.

Deve essere osservata cautela quando si inizia la terapia nei pazienti post-infarto del miocardio. La valutazione dei pazienti post-infarto del miocardio deve sempre includere la valutazione della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di Valsartan Aurobindo Pharma Italia in pazienti post-infarto del miocardio generalmente dà luogo ad una certa riduzione della pressione sanguigna, ma solitamente non è necessario l'interruzione della terapia a causa della continua ipotensione sintomatica, a patto che vengano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca, la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan non ha mostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Apparentemente questa associazione aumenta il rischio di eventi avversi e pertanto non è raccomandata.

Deve essere osservata cautela quando si inizia la terapia in pazienti con insufficienza cardiaca. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di Valsartan Aurobindo Pharma Italia in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente dà luogo ad una certa riduzione della pressione sanguigna, ma solitamente non è necessaria l'interruzione della terapia a causa della continua ipotensione sintomatica, a patto che vengano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

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

Anamnesi di angioedema

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

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

In soggetti sensibili sono stati riferiti ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia e alterazioni della funzione renale, in particolare con l'associazione di medicinali che agiscono su questo sistema. È necessaria cautela nella somministrazione concomitante di ARB, incluso valsartan, con altri bloccanti del RAS quali ACE inibitori o aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). L'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) – incluso valsartan – o di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Altre condizioni in seguito alla stimolazione del sistema renina-angiotensina

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

Popolazione pediatrica

Compromissione della funzione renale

Non è stato studiato l'uso in pazienti con clearance della creatinina $< 30 \text{ ml/min}$ e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi, pertanto valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Nei pazienti pediatrici con una clearance della creatinina $> 30 \text{ ml/min}$ non è necessario alcun aggiustamento di dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Durante il trattamento con valsartan la funzionalità renale e il potassio sierico devono essere strettamente monitorati. Ciò si applica in particolare quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione), che possono compromettere la funzionalità renale. L'uso concomitante di ARB – incluso valsartan – o di ACE inibitori con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Compromissione della funzionalità epatica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

L'uso concomitante di antagonisti dei recettori dell'angiotensina – incluso valsartan – inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) con aliskiren in pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Uso concomitante non raccomandato

Litio

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

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

Se un medicinale che influenza i livelli di potassio è ritenuto necessario in associazione con valsartan, si consiglia il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.

Cautela necessaria nell'uso concomitante

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

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

Trasportatori

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

Altri

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

Popolazione pediatrica

Nell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti, nella quale sono comuni anomalie renali latenti, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone che possono aumentare il potassio sierico. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere strettamente monitorati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere 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 piccolo aumento del rischio. Benché non vi siano dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRA, rischi simili possono esistere per questa classe di farmaci. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

Nell'uomo è noto che l'esposizione alla terapia a base di 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 un'esposizione ad AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

Allattamento

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

Fertilità

Valsartan non ha effetti avversi sulla performance riproduttiva dei ratti maschi e femmine a dosi orali fino a 200 mg/kg/die. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die e un paziente di 60 kg).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli. Quando si guidano veicoli o si usano macchinari, deve essere tenuta in considerazione l'insorgenza occasionale di vertigini o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti con ipertensione, l'incidenza globale delle reazioni avverse era paragonabile al placebo ed è coerente con la farmacologia del valsartan. L'incidenza delle reazioni avverse non appariva correlata alla dose o alla durata del trattamento e non ha neanche mostrato alcuna associazione con il sesso, l'età o la razza.

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nei risultati di laboratorio sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi.

Le reazioni avverse sono ordinate secondo la frequenza, a partire dalla più frequente, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$) molto raro ($< 1/10,000$), inclusi i casi isolati. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tutte quelle reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing e dai risultati di laboratorio per le quali non è possibile applicare nessuna frequenza sono indicate con una frequenza "non nota".

- Ipertensione

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina. Diminuzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità inclusa malattia del siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio nel siero, iponatriemia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori della funzione epatica incluso aumento della bilirubina sierica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, Rash, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza e compromissione renale, aumento della creatinina sierica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento

Popolazione pediatrica

Iperensione

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

La valutazione neurocognitiva ed evolutiva dei pazienti pediatrici dai 6 ai 16 anni di età non ha rivelato impatto avverso generale clinicamente rilevante dopo il trattamento con valsartan fino ad 1 anno.

In uno studio randomizzato in doppio cieco su 90 bambini da 1 a 6 anni di età, seguito da un'estensione di un anno open-label, sono stati osservati due morti e casi isolati di aumento delle transaminasi epatiche. Questi casi si sono verificati in una popolazione con comorbidità significative. Non è stato stabilito un nesso causale con valsartan. In un secondo studio in cui sono stati randomizzati 75 bambini da 1 a 6 anni di età, con il trattamento con valsartan non si sono verificati aumenti delle transaminasi epatiche o morte.

Nei bambini e negli adolescenti tra i 6 e i 18 anni di età con malattia renale cronica latente è stata osservata più frequentemente iperkaliemia.

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità inclusa malattia del siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio nel siero, iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	

Comune	Vertigini, vertigini posturali
Non comune	Sincope, cefalea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie cardiache	
Non comune	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione, ipotensione ortostatica
Non nota	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Nausea, Diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori della funzione epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Angioedema
Non nota	Rash, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Disfunzione e compromissione renale
Non comune	Disfunzione renale acuta, aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azoto ureico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, affaticamento

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

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

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

1. È improbabile che valsartan venga rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è un antagonista potente e specifico del recettore dell'angiotensina II attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, che è responsabile delle azioni note dell'angiotensina II. I livelli plasmatici aumentati di angiotensina II in seguito al blocco del recettore AT₁ con valsartan può stimolare il recettore AT₂ non bloccato, che sembra controbilanciare l'effetto del recettore AT₁. Valsartan non mostra alcuna azione di agonista parziale del recettore AT₁ e ha molta

maggiore affinità (circa 20.000 volte) per il recettore AT₁ che per il recettore AT₂. Non è noto se valsartan si leghi o blocchi altri recettori ormonali o canali ionici noti per essere importanti nella regolazione cardiovascolare.

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

Iperensione (solo 80 mg e 160 mg)

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

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

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

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

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

Infarto del miocardio recente

Lo studio VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial (VALIANT) è stato uno studio randomizzato, controllato, multinazionale, in doppio cieco su 14.703 pazienti con infarto del miocardio acuto e segni, sintomi o evidenza radiologica di insufficienza cardiaca congestizia e/o evidenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra (che si manifesta come frazione di eiezione

≤40% tramite ventricolografia radionuclidica o ≤35% tramite ecocardiografia o angiografia ventricolare con contrasto). I pazienti sono stati randomizzati, tra le 12 ore e i 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi di infarto del miocardio a valsartan, captopril o all'associazione di entrambi. La durata media di trattamento è stata di due anni. L'endpoint primario era il tempo alla mortalità per tutte le cause.

Valsartan è stato altrettanto efficace di captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause dopo infarto del miocardio. La mortalità per tutte le cause è stata simile nei gruppi di valsartan (19,9%), captopril (19,5%) e valsartan + captopril (19,3%). L'associazione di valsartan con captopril non ha aggiunto ulteriore beneficio sul solo captopril. Non c'è stata differenza tra valsartan e captopril per la mortalità per tutte le cause sulla base di età, sesso, razza, terapie di base o malattie preesistenti. Valsartan è stato efficace nel prolungare il tempo di mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, recidiva dell'infarto del miocardio, arresto cardiaco rianimato e ictus non fatale (end point composito secondario) e nel ridurli.

Il profilo di sicurezza di valsartan è stato coerente con il percorso clinico dei pazienti trattati nello scenario post-infarto del miocardio. Per quel che riguarda la funzione renale, è stato osservato il raddoppiamento della creatinina sierica nel 4,2% dei pazienti trattati con valsartan, nel 4,8% dei pazienti trattati con valsartan+captopril e nel 3,4% dei pazienti trattati con captopril. Discontinuità dovute a vari tipi di disfunzione renale si sono verificate nell'1,1% dei pazienti trattati con valsartan, nell'1,3% dei pazienti trattati con valsartan+captopril e nello 0,8% dei pazienti trattati con captopril. Nella valutazione dei pazienti post-infarto del miocardio deve essere inclusa una valutazione della funzione renale.

Non c'è stata differenza per tutte le cause di mortalità, mortalità cardiovascolare o morbilità quando sono stati somministrati beta-bloccanti insieme alla combinazione di valsartan + captopril, valsartan in monoterapia o captopril in monoterapia. Indipendentemente dal trattamento, la mortalità è stata inferiore nel gruppo di pazienti trattati con un beta-bloccante, suggerendo che il beneficio noto del beta-bloccante in questa popolazione è stato mantenuto in questo studio.

Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è stato uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale su valsartan confrontato a placebo sulla morbilità e mortalità su 5010 pazienti con insufficienza cardiaca NYHA di classe II (62%), III (36%) e IV (2%) che ricevono la terapia consueta con LVEF <40% e diametro diastolico interno ventricolare sinistro (LVIDD) >2.9 cm/m². La terapia di base includeva ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up è stata di quasi 2 anni. La dose media giornaliera di valsartan in Val-HeFT era di 254 mg. Lo studio ha avuto due endpoint primari: mortalità per tutte le cause (tempo al decesso) e mortalità composita e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento di malattia) definiti come morte, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, o somministrazione di agenti inotropici o vasodilatatori per endovenosa per 4 ore e oltre senza ospedalizzazione.

La mortalità per tutte le cause è stata simile (p=NS) nei gruppi con valsartan (19,7%) e placebo (19,4%). Il beneficio primario è stato una riduzione del 27,5% (95% IC: da 17 a 37%) del rischio per il tempo alla prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (13,9% vs. 18,5%). Sono stati osservati risultati che sembrano favorire il placebo (la mortalità composita e la morbilità era del 21,9% nel placebo contro il 25,4% nel gruppo di valsartan) per quei pazienti che hanno ricevuto la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e valsartan.

In un sottogruppo di pazienti che non ricevevano un ACE inibitore (n=366), i benefici della morbilità sono stati i maggiori. In questo sottogruppo la mortalità per tutte le cause era significativamente ridotta per valsartan rispetto al placebo del 33% (95% IC: da -6% a 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) e il rischio di mortalità composita e di morbilità era significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Nei pazienti che ricevevano un ACE inibitore senza un beta-bloccante, la mortalità per tutte le cause era simile ($p=NS$) nei gruppi di valsartan (21,8%) e placebo (22,5%). Il rischio di mortalità composita e morbilità era significativamente ridotto del 18,3% (95% IC: da 8% a 28%) con valsartan rispetto al placebo (31,0% vs. 36,3%).

Nella popolazione Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo nella classe NYHA e nei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, inclusa dispnea, affaticamento, edema e crepitii rispetto al placebo. I pazienti trattati con valsartan presentavano una migliore qualità della vita come dimostrato dal cambiamento nel punteggio Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life dal basale all'endpoint rispetto al placebo. La frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan è stata significativamente aumentata e l'LVIDD è stato significativamente ridotto dal basale all'endpoint rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

Ipertensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in quattro studi clinici randomizzati in doppio cieco su 561 pazienti pediatrici dai 6 ai 18 anni di età e 165 pazienti pediatrici da 1 a 6 anni di età. Disturbi renali e urinari e obesità sono state le condizioni mediche latenti più comuni che potenzialmente contribuivano all'ipertensione nei bambini arruolati in questi studi.

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

In uno studio clinico che coinvolgeva 261 pazienti pediatrici dai 6 ai 16 anni di età, i pazienti con peso <35 kg sono stati trattati con 10, 40 o 80 mg di valsartan compresse al giorno (dose bassa, media ed elevata), mentre i pazienti con peso ≥ 35 kg ricevevano 20, 80 e 160 mg di valsartan compresse al giorno (dose bassa, media ed elevata). Al termine delle 2 settimane, valsartan ha ridotto sia la pressione sanguigna sistolica che diastolica in maniera dose-dipendente. In generale, i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio ed elevato) hanno ridotto in maniera significativa la pressione sistolica rispettivamente di 8, 10, 12 mmHg rispetto al basale. I pazienti erano stati randomizzati a continuare il trattamento con la stessa dose di valsartan oppure erano stati passati al placebo. Nei pazienti che hanno continuato ad essere trattati con dosi medie ed elevate di valsartan, la pressione sistolica a valle era di -4 e -7 mmHg più bassa rispetto a quella dei pazienti trattati con il placebo. Nei pazienti trattati con basse dosi di valsartan, la pressione sistolica a valle era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. In generale, l'effetto antipertensivo dose-dipendente era coerente in tutti i sottogruppi demografici.

In un altro studio clinico che coinvolgeva 300 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 18 anni di età, i pazienti con i requisiti sono stati randomizzati al trattamento con valsartan o enalapril compresse per 12 settimane. I bambini di peso ≥ 18 kg e <35 kg sono stati trattati con valsartan 80 mg oppure enalapril 10 mg; quelli con peso ≥ 35 kg e <80 kg sono stati trattati con valsartan 160 mg oppure enalapril 20 mg; quelli con peso ≥ 80 kg sono stati trattati con valsartan 320 mg oppure enalapril 40 mg. Le riduzioni della pressione sanguigna sistolica erano paragonabili nei pazienti trattati con valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (valore p di non-inferiorità $<0,0001$). Sono stati osservati risultati coerenti per la pressione diastolica con riduzioni di 9,1 mmHg e 8,5 mmHg rispettivamente con valsartan ed enalapril.

Esperienza clinica nei bambini di età inferiore ai 6 anni

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

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare i risultati di studi con il valsartan in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica per la compromissione cardiaca e per la compromissione cardiaca dopo infarto del miocardio. Vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

In seguito alla somministrazione orale di valsartan in monoterapia, le concentrazioni plasmatiche massime di valsartan vengono raggiunte entro 2-4 ore con le compresse ed entro 1-2 ore con la formulazione in soluzione. La biodisponibilità assoluta media è rispettivamente del 23% con le compresse e del 39% con la formulazione in soluzione. Il cibo riduce l'esposizione al valsartan di circa il 40% (come misurato dall'AUC) e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di circa il 50%, anche se, a partire da circa 8 ore dopo la somministrazione, le concentrazioni plasmatiche di valsartan sono simili nei gruppi a stomaco pieno e a digiuno. Questa riduzione dell'AUC non è tuttavia accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, e valsartan può pertanto essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione:

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

Biotrasformazione:

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

Escrezione:

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

In pazienti con insufficienza cardiaca:

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

Gruppi speciali di pazienti

Pazienti anziani

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

Funzione renale compromessa

Come previsto per un composto per cui la clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzione renale e l'esposizione sistemica al valsartan. L'aggiustamento della dose pertanto non è richiesto per i pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina > 10 ml/min). Attualmente non c'è esperienza sull'uso sicuro nei pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min e nei pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan

deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Valsartan si lega in maniera elevata alle proteine plasmatiche ed è improbabile che venga rimosso mediante dialisi.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Compromissione della funzionalità renale

Non è stato studiato l'uso in pazienti pediatriche con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatriche sottoposti a dialisi, pertanto il valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti pediatriche con una clearance della creatinina >30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere strettamente 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 degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni della gestazione e dell'allattamento hanno portato ad una minore sopravvivenza, ad un minore aumento di peso e ad sviluppo ritardato della prole (distacco della conca auricolare e apertura del canale uditivo) (vedere paragrafo 4.6). Queste dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono approssimativamente a 18 volte la dose raccomandata nell'uomo, su basi mg/m^2 (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/giorno per un paziente di 60 kg di peso).

In studi non clinici di sicurezza, dosi elevate di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nei ratti una riduzione dei parametri cellulari della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) ed evidenza di modifiche nell'emodinamica renale (urea plasmatica lievemente elevata ed iperplasia tubulare renale e basofilia nei maschi). Queste dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/giorno) corrispondono approssimativamente a 6 e 18 volte la dose massima raccomandata per l'uomo, su basi mg/m^2 (i calcoli presumono un dosaggio di 320 mg/giorno per un paziente di 60 kg di peso).

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

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

Popolazione pediatrica

Dosi orali giornaliere nei ratti neonati/giovani (da 7 a 70 giorni dopo la nascita) con valsartan a dosi basse di 1 mg/kg/die (circa 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/die sulla base dell'esposizione sistemica) hanno prodotto danno renale persistente e irreversibile. Questi effetti

sopracitati rappresentano un effetto farmacologico esagerato e previsto degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti dell'angiotensina di tipo II; tali effetti sono stati osservati se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione nell'uomo, che nell'uomo può occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento. I ratti giovani dello studio con valsartan venivano trattati con dosi fino al giorno 70 e non possono essere esclusi effetti sulla maturazione renale (4-6 settimane dopo la nascita). La maturazione della funzione renale è un processo in corso durante il primo anno di vita nell'uomo. Di conseguenza, non può essere esclusa una rilevanza clinica nei bambini di età <1 anno, mentre i dati preclinici non indicano un problema di sicurezza per i bambini al di sopra di 1 anno di età.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Crospovidone (Tipo B)
Povidone (K30)
Sodio lauril solfato
Magnesio stearato

Involucro della capsula:

Ferro ossido nero (E172)
Titanio diossido (E171)
Gelatina
Sodio lauril solfato

Inchiostro di stampa:

Gommalacca (E904)
Glicole propilenico
Ferro ossido nero (E172)
Titanio diossido (E171)
Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nella confezione originaria per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente in PVC/Aclar-Alluminio:

28 capsule rigide

Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene contenente essicante in gel di silice:

30 e 500 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

Vicolo San Giovanni sul Muro, 9 - 20121 Milano

Italia

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

AIC n. 042411013 - "80 Mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al

AIC n. 042411025 - "80 Mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Flacone Hdpe

AIC n. 042411037 - "80 Mg Capsule Rigide" 500 Capsule In Flacone Hdpe

AIC n. 042411049 - "160 Mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al

AIC n. 042411052 - "160 Mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Flacone Hdpe

AIC n. 042411064 - "160 Mg Capsule Rigide" 500 Capsule In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO