

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan HCS 320 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan.

Eccipiente con effetto noto:

- lattosio: 114 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Aspetto delle compresse rivestite con film da 320 mg: compresse rivestite con film di colore marrone chiaro, biconvesse a forma di capsula marcate su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

La dose iniziale raccomandata di Valsartan HCS 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 HCS può anche essere somministrato con altri agenti antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In questi pazienti l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide diminuirà ulteriormente la pressione sanguigna.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione 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 nei pazienti con compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m², vedere paragrafo 4.3).

Diabete Mellito

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Ipertensione pediatrica

Bambini e adolescenti 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 nei bambini di peso uguale 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 HCS 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 monitorate (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 HCS 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 HCS 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 HCS 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.

Con Valsartan HCS 320 mg compresse rivestite con film non sono possibili dosi inferiori a 160 mg.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

- L'uso concomitante di Valsartan HCS con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperpotassiemia

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 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 ml/min non è necessario alcun aggiustamento di dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

L'uso concomitante di ARB - incluso valsartan - o di ACE-inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m², 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.

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 in presenza di un rene solitario.

La somministrazione a breve termine di valsartan a dodici pazienti con ipertensione reno-vascolare 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, poiché il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Gravidanza

La terapia con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non

sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Anamnesi di angioedema

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 HCS 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)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti 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 mediante l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti 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.

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 il valsartan possa essere associato a una compromissione della funzionalità renale.

Popolazione pediatrica

Compromissione della funzionalità renale

Non è stato studiato l'uso in pazienti con clearance della creatinina <30 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 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 - tra valsartan - o di ACE-inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Compromissione della funzionalità epatica

Come per gli adulti, Valsartan HCS 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.

Valsartan HCS contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina (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).

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Durante l'uso concomitante di un ACE inibitore 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.

Si richiede cautela 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.

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.

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 (per es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (per es. ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica al valsartan. Esercitare adeguata cautela all'inizio o al termine di un trattamento concomitante con questi medicinali.

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, iperpotassiemia) 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 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 capogiri 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 dei 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 da 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, Dermatite bollosa, 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 (ciascuno seguito da un periodo di estensione o studio) ed uno studio in aperto. Questi studi includevano 711 pazienti pediatrici da 6 a meno di 18 anni di età con o senza malattia renale cronica (MRC), di cui 560 pazienti che hanno assunto valsartan. 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 da 6 a meno di 18 anni di età e quello precedentemente riferito per i pazienti adulti.

La valutazione neuro-cognitiva 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 comorbilità 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 iperpotassiemia.

È stata condotta un'analisi aggregata di 560 pazienti ipertesi pediatrici (di età compresa tra 6 e 17 anni) in trattamento con valsartan in monoterapia [n = 483] o terapia antipertensiva combinata

comprendente valsartan [n = 77]. Dei 560 pazienti, 85 (15,2%) presentavano MRC (GFR basale <90 ml/min/ 1,73 m²). Complessivamente, 45 pazienti (8,0%) hanno interrotto uno studio a causa di eventi avversi. Nel complesso 111 pazienti (19,8%) hanno manifestato una reazione avversa al farmaco (ADR), con cefalea (5,4%), capogiro (2,3%) e iperpotassiemia (2,3%) la più frequente. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, le ADR più frequenti sono state iperpotassiemia (12,9%), cefalea (7,1%), aumento della creatinina ematica (5,9%) e ipotensione (4,7%). Nei pazienti senza MRC, le ADR più frequenti sono state cefalea (5,1%) e capogiri (2,7%). Le ADR sono state osservate più frequentemente in pazienti in trattamento con valsartan in associazione con altri farmaci antipertensivi rispetto al solo valsartan.

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 da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Iperpotassiemia
Non nota	Aumento del potassio nel siero, iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiro, 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	Dermatite bollosa, Rash, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Disfunzione e compromissione renale
Non comune	Insufficienza 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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

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

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

È improbabile che valsartan venga rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti 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. È noto che valsartan si lega a o blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per essere importanti nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE (nota anche come chininasi II) che converte l'angiotensina I in angiotensina II e degrada la bradichinina. 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 ($P < 0,05$).

Ipertensione

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

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una singola dose orale, l'insorgenza dell'attività antipertensiva avviene entro 2 ore e la riduzione massima della pressione sanguigna viene raggiunta entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste 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%). E' stato concluso che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente rilevanti nell'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

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

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

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

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Popolazione pediatrica

Ipertensione

L'effetto 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 pediatriche dai 6 ai 16 anni di età, nei pazienti con peso <35 kg trattati con 10, 40 o 80 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 diastolica 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 di 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 di 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 pediatriche 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) (non-inferiorità di p-value <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.

In un terzo studio clinico in aperto, comprendente 150 pazienti ipertesi pediatriche di età compresa tra 6 e 17 anni, i pazienti eleggibili (pressione sistolica $\geq 95^{\circ}$ percentile per età, sesso ed altezza) hanno ricevuto valsartan per 18 mesi per valutare sicurezza e tollerabilità. Dei 150 pazienti che hanno partecipato a questo studio, 41 pazienti hanno ricevuto anche un trattamento antipertensivo concomitante. I pazienti sono stati dosati in base alle loro categorie di peso per le dosi di inizio e di mantenimento. I pazienti di peso > da 18 a <35 kg, da ≥ 35 a <80 kg e da ≥ 80 a <160 kg hanno ricevuto 40 mg, 80 mg e 160 mg e le dosi sono state titolate rispettivamente a 80 mg, 160 mg e 320 mg dopo una settimana. La metà dei pazienti arruolati (50,0%, n = 75) presentava MRC con il 29,3% (44) dei pazienti con MRC stadio 2 (GFR 60 - 89 ml/min/ 1,73m²) o Stadio 3 (GFR 30-59 ml / min / 1,73m²). Le riduzioni medie della pressione arteriosa sistolica sono state di 14,9 mmHg in tutti i pazienti (basale 133,5 mmHg), 18,4 mmHg in pazienti con MRC (basale 131,9 mmHg) e 11,5 mmHg in pazienti senza MRC (valore basale 135,1 mmHg). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto il controllo generale della PA (sia sistolica che diastolica <95 ° percentile) era leggermente più alta nel gruppo con MRC (79,5%) rispetto al gruppo non-MRC (72,2%).

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 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 esentato dall'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 in maniera estensiva 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.

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 pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi, pertanto il valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti pediatrici 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/m² (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 (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/m² (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 summenzionati 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

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Povidone
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra dei 30°C.
Conservare nella confezione originaria per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/PE/PVDC/Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 compresse rivestite con film, in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HCS bvba, H Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgio

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

AIC n. 041104199 - "320 mg compresse rivestite con film " 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104201 - "320 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104213 - "320 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104225 - "320 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104237 - "320 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104249 - "320 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104252 - "320 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104264 - "320 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104276 - "320 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104288 - "320 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104290 - "320 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 07/06/2012
Data di ultimo rinnovo: 30/11/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2018

Agenzia Italiana del Farmaco

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan HCS 40 mg compresse rivestite con film
Valsartan HCS 80 mg compresse rivestite con film
Valsartan HCS 160 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan.
Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan.
Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan.

Eccipienti con effetto noto:

	40 mg compresse rivestite con film	80 mg compresse rivestite con film	160 mg compresse rivestite con film
Lattosio	14,25 mg/compressa	28,5 mg/compressa	57 mg/compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Aspetto delle compresse rivestite con film da 40 mg: compresse rivestite con film lievemente biconvesse, rotonde, giallo-marroni, marcate su un lato.

Aspetto delle compresse rivestite con film da 80 mg: compresse rivestite con film biconvesse, rotonde, rosa, marcate su un lato.

Aspetto delle compresse rivestite con film da 160 mg: compresse rivestite con film biconvesse, ovali, giallo-marroni, marcate su un lato.

Le compresse di tutte e tre i dosaggi possono essere divise in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

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

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

Ipertensione

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

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 di pazienti adulti con insufficienza cardiaca sintomatica quando gli ACE inibitori non sono tollerati, o in pazienti intolleranti ai beta-bloccanti come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando gli antagonisti dei recettori 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 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 acetilsalicilico, 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 è di 40 mg due volte al giorno. Un aumento graduale fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno deve essere effettuato 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, 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 la valutazione della funzione renale.

Ipertensione

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

Valsartan può essere somministrato con altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In questi pazienti, l'aggiunta di un diuretico quale 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 acetilsalicilico, 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 è di 40 mg due volte al giorno. Un aumento graduale fino a 80 mg e 160 mg due volte al giorno deve essere effettuato 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, 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 la valutazione della funzione renale.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti adulti con clearance della creatinina >10 ml/min non è necessario alcun aggiustamento di dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m², vedere paragrafo 4.3).

Diabete Mellito

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

Compromissione epatica

L'uso di valsartan è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Nei 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 di età compresa tra 6 e 18 anni

La dose iniziale è 40 mg una volta al giorno nei bambini di peso inferiore a 35 kg e 80 mg una volta al giorno nei bambini di peso uguale o superiore a 35 kg. La dose deve essere aggiustata in base alla risposta della pressione arteriosa. Per le dosi massime studiate negli studi clinici fare riferimento alla tabella che segue.

Dosi superiori a quelle riportate in tabella non sono state studiate e non sono pertanto raccomandate.

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

Bambini di età inferiore a 6 anni

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

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

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

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

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

Insufficienza cardiaca e infarto miocardico pediatrici recenti

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

Metodo di somministrazione

Valsartan 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 epatica e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Valsartan HCS con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperpotassiemia

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

Funzione renale compromessa

Ad oggi non esiste esperienza sulla sicurezza di impiego in pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min ed in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere utilizzato con cautela in tale popolazione di pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti adulti con clearance della creatinina >10 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

L'uso concomitante di ARB - incluso valsartan - o di ACE-inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m², vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Insufficienza epatica

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

Pazienti con deplezione di sodio o di volume

In pazienti con grave deplezione di sodio e/o di volume, quali i pazienti trattati con dosi elevate di diuretici, in rari casi può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con valsartan.

Prima di iniziare il trattamento con valsartan, la deplezione di sodio e/o volume devono essere

corrette, ad esempio riducendo la dose del diuretico.

Stenosi dell'arteria renale

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

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

Trapianto di rene

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con valsartan, 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 nei pazienti post-infartuati induce generalmente una certa riduzione della pressione arteriosa, ma di solito non è necessario interrompere la terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purché vengano seguite le istruzioni sul dosaggio (vedere il 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 HCS viene usato in combinazione con un ACE-inibitore.

In pazienti con insufficienza cardiaca, la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e Valsartan HCS non ha mostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Apparentemente questa associazione aumenta il rischio di eventi avversi e pertanto non è 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 dovrebbe avvenire sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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 HCS 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 funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, in rari casi, ad insufficienza renale acuta e/o morte. Poiché valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Valsartan HCS possa essere associato a compromissione della funzionalità renale.

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

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 in pazienti post-infarto del miocardio 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).

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 HCS viene usato in combinazione con un ACE-inibitore.

In pazienti con insufficienza cardiaca, la tripla combinazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e Valsartan HCS non ha mostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Apparentemente questa associazione aumenta il rischio di eventi avversi e pertanto non è 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 dovrebbe avvenire sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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 HCS 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 funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina (ad esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, in rari casi, ad insufficienza renale acuta e/o morte. Poiché valsartan è un antagonista dei recettori dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Valsartan HCS possa essere associato a compromissione della funzionalità renale.

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

Anamnesi di angioedema

In pazienti trattati con valsartan 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 HCS 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)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti 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 mediante l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti 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 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Popolazione pediatrica

Compromissione della funzionalità renale

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato, pertanto valsartan non è raccomandato in questi pazienti. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere controllati attentamente durante il trattamento con valsartan. In particolare questo si applica quando valsartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale. L'uso concomitante di ARB – tra cui valsartan - o di ACE-inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Compromissione della funzionalità epatica

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

Valsartan HCS contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della lattasi di Lapp o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina (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).

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Durante l'uso concomitante di un ACE inibitore 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 a contenuto di 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.

Si richiede cautela nell'uso concomitante

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, l'acido acetilsalicilico >3 g/die, 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 con valsartan non sono state rilevate interazioni clinicamente significative con valsartan o uno qualsiasi dei seguenti principi: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide.

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità

fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

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

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di valsartan durante l'allattamento, valsartan 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 avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m² (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guida o si usano macchinari, deve essere tenuta in considerazione l'insorgenza occasionale di capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici 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 nelle ricerche 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 le seguenti convenzioni: 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.

Per tutte le reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing e nelle ricerche di laboratorio, non è possibile applicare alcuna frequenza e pertanto verranno menzionate con 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 da 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, Dermatite bollosa, 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 (ciascuno seguito da un periodo di estensione o studio) ed uno studio in aperto. Questi studi includevano 711 pazienti pediatrici da 6 a meno di 18 anni di età con o senza malattia renale cronica (MRC), di cui 560 pazienti che hanno assunto valsartan. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, non sono state identificate differenze rilevanti in termini di tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza per i pazienti pediatrici da 6 a meno di 18 anni di età e quello precedentemente riferito per i pazienti adulti.

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

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

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

È stata condotta un'analisi aggregata di 560 pazienti ipertesi pediatrici (di età compresa tra 6 e 17 anni) in trattamento con valsartan in monoterapia [n = 483] o terapia antipertensiva combinata comprendente valsartan [n = 77]. Dei 560 pazienti, 85 (15,2%) presentavano MRC (GFR basale <90 ml/min/1,73 m²). Complessivamente, 45 pazienti (8,0%) hanno interrotto uno studio a causa di eventi avversi. Nel complesso 111 pazienti (19,8%) hanno manifestato una reazione avversa al farmaco (ADR), con cefalea (5,4%), capogiri (2,3%) e iperpotassiemia (2,3%) la più frequente. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, le ADR più frequenti sono state iperpotassiemia (12,9%), cefalea (7,1%), aumento della creatinina ematica (5,9%) e ipotensione (4,7%). Nei pazienti senza MRC, le ADR più frequenti sono state cefalea (5,1%) e capogiri (2,7%). Le ADR sono state osservate più frequentemente in pazienti in trattamento con valsartan in associazione con altri farmaci antipertensivi rispetto al solo valsartan.

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

pazienti adulti con post-infarto del miocardio e/o insufficienza cardiaca sono elencate di seguito:

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota Trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota Ipersensibilità inclusa malattia da siero

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune Iperpotassiemia

Non nota Aumento del potassio nel siero, iponatriemia

Patologie del sistema nervoso

Comune Capogiri, 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 Dermatite bollosa, Rash, Prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota Mialgia

Patologie renali e urinarie

Comune Disfunzione e compromissione renale

Non comune Insufficienza renale acuta, aumento della creatinina sierica

Non nota Aumento dell'azoto ureico

Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione

Non comune Astenia, affaticamento

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

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

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

È improbabile che valsartan venga rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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 $\leq 40\%$ tramite ventricolografia radionuclidica o $\leq 35\%$ 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 (endpoint 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 comparato 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 avevano una migliore qualità di vita come dimostrato dal 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.

Ipertensione

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

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

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

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, è stato dimostrato che valsartan riduce la secrezione urinaria dell'albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria di albumina (UAE) con valsartan (80-

160 mg/od) vs amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti con diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 uomini) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione sanguigna normale o elevata e con funzione renale mantenuta (creatinina nel sangue <120 µmol/l). Alla settimana 24, l'UAE era ridotto (p<0,001) del 42% (-24,2 µg/min; 95% IC: da -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% IC: da -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante le percentuali simili nella riduzione della pressione sanguigna in entrambi i gruppi.

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

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 comparato 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 avevano una migliore qualità di vita come dimostrato dal 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.

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

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

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

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Popolazione pediatrica

Iperensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato studiato in quattro studi clinici in doppio cieco,

randomizzati, condotti in 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e in 165 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 6 anni.

Patologie renali e urinarie e obesità sono state le condizioni mediche sottostanti più comuni che potevano potenzialmente contribuire all'ipertensione dei bambini arruolati in questi studi.

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

In uno studio clinico che ha coinvolto 261 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni, i pazienti che pesavano <35 kg hanno ricevuto 10, 40 o 80 mg al giorno di valsartan compresse (dosi bassa, media e alta) e i pazienti che pesavano ≥ 35 kg hanno ricevuto 20, 80 e 160 mg al giorno di valsartan compresse (dosi bassa, media e alta). Dopo 2 settimane, valsartan ha ridotto la pressione sia sistolica che diastolica in modo dose-dipendente.

Complessivamente, i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica, rispettivamente di 8, 10, 12 mm Hg rispetto al basale. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati, o per continuare a ricevere la stessa dose di valsartan o per passare al placebo. Nei pazienti che hanno continuato a ricevere dosi medie e alte di valsartan, la pressione sistolica a valle era di -4 e -7 mm Hg inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose bassa di valsartan, la pressione sistolica a valle era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Complessivamente, l'effetto antipertensivo dose-dipendente di valsartan è risultato costante attraverso tutti i sottogruppi demografici.

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

In un terzo studio clinico in aperto, comprendente 150 pazienti ipertesi pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni, i pazienti eleggibili (pressione sistolica $\geq 95^{\circ}$ percentile per età, sesso ed altezza) hanno ricevuto valsartan per 18 mesi per valutare sicurezza e tollerabilità. Dei 150 pazienti che hanno partecipato a questo studio, 41 pazienti hanno ricevuto anche un trattamento antipertensivo concomitante. I pazienti sono stati dosati in base alle loro categorie di peso per le dosi di inizio e di mantenimento. I pazienti di peso > da 18 a <35 kg, da ≥ 35 a <80 kg e da ≥ 80 a <160 kg hanno ricevuto 40 mg, 80 mg e 160 mg e le dosi sono state titolate rispettivamente a 80 mg, 160 mg e 320 mg dopo una settimana. La metà dei pazienti arruolati (50,0%, n = 75) presentava MRC con il 29,3% (44) dei pazienti con CKD stadio 2 (GFR 60 - 89 ml/min/ 1,73m²) o Stadio 3 (GFR 30-59 ml/min/ 1,73m²). Le riduzioni medie della pressione arteriosa sistolica sono state di 14,9 mmHg in tutti i pazienti (basale 133,5 mmHg), 18,4 mmHg in pazienti con MRC (basale 131,9 mmHg) e 11,5 mmHg in pazienti senza MRC (valore basale 135,1 mmHg). La percentuale di pazienti che hanno raggiunto il controllo generale della PA (sia sistolica che diastolica <95 ° percentile) era leggermente più alta nel gruppo con MRC (79,5%) rispetto al gruppo non-MRC (72,2%).

Esperienza clinica nei bambini di età inferiore a 6 anni

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

A causa di queste discrepanze, valsartan non è raccomandato in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.8). L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare risultati di studi con valsartan nell'insufficienza cardiaca e nell'insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico recente in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica. Per informazioni sull'uso in pediatria vedere il paragrafo

4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Escrezione

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

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.

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.

Popolazioni 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 dimostrato alcuna rilevanza clinica.

Funzione renale compromessa

Come previsto per un composto in cui la clearance renale risponde solo per il 30% della clearance

renale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzione renale e l'esposizione sistemica al valsartan. L'aggiustamento di dose pertanto non è necessario nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Attualmente non c'è esperienza sull'impiego in sicurezza nei pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min e nei pazienti sottoposti a dialisi, pertanto valsartan deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Valsartan si lega in maniera elevata alle proteine plasmatiche ed è improbabile che venga eliminato tramite dialisi.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

In uno studio condotto su 26 pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 1 e 16 anni) ai quali è stata somministrata una dose singola di una sospensione di valsartan (in media da 0,9 a 2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan è risultata paragonabile nell'intervallo di età compreso tra 1 e 16 anni e simile a quella degli adulti che hanno ricevuto la stessa formulazione.

Insufficienza renale

L'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi non è stato studiato; valsartan non è pertanto raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina >30 ml/min. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere attentamente controllati (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 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 a una sopravvivenza inferiore, a un minore aumento di peso e a sviluppo ritardato (distacco della conca auricolare e apertura del canale uditivo) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Nei ratti queste dosi sono circa 18 volte la dose raccomandata nell'uomo mg/m² (calcoli presumono una dose di 320 mg/die per via orale e un paziente di 60 kg).

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

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

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

Popolazione pediatrica

La somministrazione orale giornaliera di valsartan a ratti in età neonatale e giovanile (dal giorno 7 al giorno 70 dopo la nascita) a basse dosi, come 1 mg/kg/giorno (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/giorno in base all'esposizione sistemica) ha provocato danni renali persistenti e irreversibili. Questi effetti rappresentano un atteso evento farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e degli antagonisti dei recettori di tipo 1

dell'angiotensina II. Tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione nell'uomo, che potrebbe occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento. Nello studio su valsartan in età giovanile, i ratti sono stati trattati fino al giorno 70 e non possono essere esclusi effetti sullo sviluppo renale (settimane postnatali 4-6). Nell'uomo, lo sviluppo della funzionalità renale è un processo continuo durante il primo anno di vita. Di conseguenza non può essere esclusa una rilevanza clinica nei bambini di età <1 anno, mentre i dati preclinici non indicano problemi di sicurezza nei bambini di età superiore a 1 anno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Povidone
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000
Ferro ossido giallo (E172)*
Ferro ossido rosso (E172)**

* presente nelle compresse rivestite con film da 40 mg e 160 mg

** presente nelle compresse rivestite con film da 80 e 160 mg

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originaria per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister in alluminio PVC/PE/PVDC.

40 mg, 80 mg, 160 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120, 180 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HCS bvba, H Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgio

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

AIC n. 041104011 - "40 mg compresse rivestite con film " 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104023 - "40 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104035 - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104047 - "40 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104050 - "40 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104062 - "40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104074 - "80 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104086 - "80 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104098 - "80 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104100 - "80 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104112 - "80 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104124 - "80 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104136 - "160 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104148 - "160 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104151 - "160 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104163 - "160 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104175 - "160 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041104187 - "160 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 07/06/2012

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO