

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pressloval 40 mg compresse rivestite con film
Pressloval 80 mg compresse rivestite con film
Pressloval 160 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pressloval 40 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 40 mg di valsartan.
Eccipienti: lattosio anidro e lattosio monoidrato.
Una compressa contiene 60,8 mg di lattosio.

Pressloval 80 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan.
Eccipienti: lattosio anidro e lattosio monoidrato.
Una compressa contiene 121,6 mg di lattosio.

Pressloval 160 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan.
Eccipienti: lattosio anidro e lattosio monoidrato.
Una compressa contiene 243,1 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse di **Pressloval 40 mg compresse rivestite con film** sono gialle, oblunghe e biconvesse. Riportano su un lato le lettere "VLS" e sull'altro il numero "40" e la linea di incisione. Possono essere divise in due metà uguali.

Le compresse di **Pressloval 80 mg compresse rivestite con film** sono rosa, rotonde e biconvesse. Riportano su un lato le lettere "VLS" e sull'altro il numero "80" e la linea di incisione. Possono essere divise in due metà uguali.

Le compresse di **Pressloval 160 mg compresse rivestite con film** sono giallo scuro, oblunghe e biconvesse. Riportano su un lato le lettere "VLS" e sull'altro il numero "160" e la linea di incisione. Possono essere divise in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pressloval 40 mg compresse rivestite con film

Iperensione

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

Infarto miocardico recente

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

Insufficienza cardiaca

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

Pressloval 80 mg compresse rivestite con film

Pressloval 160 mg compresse rivestite con film

Ipertensione

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

Infarto miocardico recente

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

Insufficienza cardiaca

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pressloval 80 mg compresse rivestite con film

Pressloval 160 mg compresse rivestite con film

Ipertensione

Il dosaggio iniziale raccomandato per Pressloval Compresse rivestite con film è di 80 mg una volta al giorno. L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane e l'effetto massimo si osserva entro 4 settimane. In alcuni pazienti, in cui non viene raggiunto un adeguato controllo dei valori pressori, il dosaggio può essere aumentato a 160 mg e fino ad un massimo di 320 mg.

Pressloval Compresse rivestite con film può anche essere somministrato in associazione ad altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, diminuirà ancor di più la pressione arteriosa in questi pazienti.

Pressloval 40 mg compresse rivestite con film

Pressloval 80 mg compresse rivestite con film

Pressloval 160 mg compresse rivestite con film

Infarto miocardico recente

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

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

Valsartan può essere utilizzato in pazienti trattati con altre terapie per il post-infarto, quali trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, statine e diuretici. Il trattamento concomitante con ACE inibitori non è raccomandato (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

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

Insufficienza cardiaca

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

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la tripla combinazione di un ACE inibitore, valsartan e un betabloccante o un diuretico risparmiatore di potassio non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

L'uso di valsartan è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni

La dose iniziale è di 40 mg una volta al giorno per i bambini con peso corporeo inferiore a 35 kg e 80 mg una volta al giorno per i bambini con peso corporeo pari o superiore a 35 kg. La dose deve essere aggiustata sulla base della risposta della pressione arteriosa. Per conoscere le dosi massime sperimentate negli studi clinici, consultare la seguente tabella. Non sono state sperimentate dosi superiori a quelle elencate che non sono pertanto raccomandate.

Peso	Dose massima sperimentata in 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 al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. Tuttavia, non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Pressloval Compresse rivestite con film nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni.

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

Non sono stati condotti studi sull'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina <30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi; valsartan, pertanto, non è raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e i livelli sierici di potassio devono essere monitorati attentamente (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2).

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

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

Insufficienza cardiaca e infarto miocardico recente in pazienti pediatrici

Pressloval Compresse rivestite con film non è raccomandato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca o dell'infarto miocardico recente nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni per la mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Modo di somministrazione

Pressloval può essere assunto lontano dai pasti e deve essere somministrato con acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di PRESSLOVAL con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Iperkaliemia

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

Funzionalità renale compromessa

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

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata senza colestasi, Pressloval Compresse rivestite con film deve essere utilizzato con cautela (vedere i paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sodio e/o volume depleti

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

Stenosi dell'arteria renale

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

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

Trapianto renale

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza di impiego di Pressloval Compresse rivestite con film in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Pressloval Compresse rivestite con film in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Gravidanza

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

Infarto miocardico recente

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

Quando si inizia una terapia in pazienti post-infartuati si deve procedere con cautela. La valutazione dei pazienti post-infartuati deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere il paragrafo 4.2). L'uso di Pressloval 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 PRESSLOVAL viene assunto in associazione con un ACE-inibitore. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la tripla associazione di un ACE inibitore, un beta-bloccante e Pressloval non ha dimostrato alcun beneficio clinico (vedere il paragrafo 5.1). Questa associazione sembra aumentare il rischio di eventi avversi e non è pertanto raccomandata. Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e valsartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione del sangue.

È necessaria cautela quando si inizia una terapia in pazienti con insufficienza cardiaca. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere il paragrafo 4.2).

L'uso di Pressloval in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente provoca una riduzione della pressione sanguigna, ma non è normalmente necessaria la sospensione della terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purché vengano seguite le istruzioni relative alla posologia (vedere il paragrafo 4.2).

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

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

Storia di angioedema

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

Popolazione pediatrica

Funzionalità renale compromessa

Non sono stati effettuati studi sull'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina < 30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi; valsartan, pertanto, non è raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min (vedere i paragrafi 4.2 e 5.2). La funzionalità renale e i livelli sierici di potassio devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con valsartan, in particolare quando valsartan è somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

Funzionalità epatica compromessa

Come negli adulti, Pressloval Compresse rivestite con film è controindicato nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e nei pazienti con colestasi (vedere i paragrafi 4.3 e 5.2). È limitata l'esperienza clinica sull'uso di Pressloval Compresse rivestite con film nei pazienti pediatrici con insufficienza epatica lieve o moderata. In questi pazienti la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg.

Questo medicinale contiene lattosio e lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp-lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Litio

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

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

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

Uso concomitante che richiede cautela

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

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

Trasportatori

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

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

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).

Altri

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

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti ipertesi, in cui sono comuni anomalie renali sottostanti, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di valsartan e altre sostanze che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone in grado di aumentare i livelli sierici di potassio. La funzionalità renale e i livelli sierici di potassio devono essere controllati attentamente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere il paragrafo 4.4). L'uso degli AIIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere i 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. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con valsartan.

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

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

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

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento, Pressloval non è raccomandato e sono da preferirsi trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Fertilità

Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di ratti maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/die per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m² (i calcoli presumono un dosaggio orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati in pazienti adulti ipertesi, l'incidenza complessiva delle reazioni avverse era sovrapponibile a quella riscontrata con il placebo ed è in linea con la farmacologia di valsartan. L'incidenza delle reazioni avverse non è sembrata correlata alla dose o alla durata del trattamento né è stata individuata alcuna associazione con il sesso, l'età o l'etnia.

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

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente definizione: molto comune (≥1/10); comune (da ≥ 1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1000 a <1/100); raro (da ≥1/10000 a <1/1000); molto raro (< 1/10000), comprese le segnalazioni isolate. All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

• **Ipertensione**

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Riduzione dell'emoglobina, Riduzione dell'ematocrito, Neutropenia,
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico, Iponatriemia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie vascolari	

Non nota	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica incluso aumento della bilirubina sierica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Edema angioneurotico, Eruzione cutanea,
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale, Aumento della creatinina sierica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento

Popolazione pediatrica

Ipertensione

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici randomizzati, condotti in doppio cieco, su 561 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, non sono state riscontrate differenze rilevanti in termini di tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza dei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 18 anni e il profilo rilevato in passato nei pazienti adulti.

La valutazione neurocognitiva e dello sviluppo dei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 16 anni complessivamente non ha evidenziato influenze negative clinicamente rilevanti dopo il trattamento con Pressloval Compresse rivestite con film per un periodo di tempo fino a un anno.

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

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

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Iperkaliemia
Non nota	Aumento del potassio sierico, Iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri, Capogiri posturali

Non comune	Sincope, Cefalea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie cardiache	
Non comune	Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione, Ipotensione ortostatica
Non nota	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Nausea, diarrea
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumentati valori della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Edema angioneurotico
Non nota	Eruzione cutanea, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale e compromissione della funzionalità renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, Aumento della creatinina sierica
Non nota	Aumento dell'azotemia (BUN)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, Affaticamento

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di Pressloval Compresse rivestite con film può provocare una marcata ipotensione, che può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock.

Trattamento

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

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

È improbabile che valsartan possa essere rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan è uno specifico, potente antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, responsabile delle note azioni dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT₁ attuato da valsartan, può stimolare i recettori AT₂ non bloccati, il che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT₁. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT₁ ed ha una affinità

molto maggiore per il recettore AT₁ (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT₂. Valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare. Valsartan non inibisce l'ACE, noto anche come chininasi II, che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ($p < 0,05$) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ($P < 0,05$).

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

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

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

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

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

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

Pressloval 80mg compresse rivestite con film

Pressloval 160mg compresse rivestite con film

Iperensione

La somministrazione di Pressloval Compresse rivestite con film in pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

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

La brusca sospensione di Pressloval Compresse rivestite con film non è stata associata a fenomeni di ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs. amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale

integrata (creatininemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: 40,4 - 19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: 5,6 - 14,9) con amlodipina nonostante diminuzioni simili della pressione arteriosa in entrambi i gruppi.

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

Pressloval 40mg compresse rivestite con film

Pressloval 80mg compresse rivestite con film

Pressloval 160mg compresse rivestite con film

Infarto miocardico recente

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

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

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

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

Insufficienza cardiaca

Val-HeFT è uno studio clinico randomizzato, controllato, multinazionale di confronto tra valsartan e placebo sulla morbilità e mortalità in 5.010 pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II (62%), III (36%) e IV (2%), trattati con le terapie usuali e con LVEF < 40% e diametro diastolico interno del ventricolo sinistro (LVIDD) > 2,9 cm/m². La terapia di base comprendeva ACE inibitori (93%), diuretici (86%), digossina (67%) e beta-bloccanti (36%). La durata media del follow-up è stata di 2 anni circa. La dose media giornaliera di valsartan nel Val-HeFT è stata di 254 mg. Lo studio aveva 2 obiettivi

primari: mortalità (tempo al decesso) per tutte le cause e mortalità e morbilità da insufficienza cardiaca (tempo al primo evento patologico), definita come decesso, morte improvvisa con rianimazione, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o somministrazione intravenosa di medicinali inotropi o vasodilatatori per 4 ore o più, senza ospedalizzazione.

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

In un sottogruppo di pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore ($n=366$) i benefici relativi alla morbilità sono stati superiori in pazienti che non hanno ricevuto un ACE inibitore. In tale sottogruppo la mortalità per tutte le cause si è significativamente ridotta con valsartan rispetto a placebo del 33% (95% CI: 6% - 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) ed il rischio composito mortalità morbilità si è significativamente ridotto del 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Nei pazienti trattati con un ACE inibitore senza un beta-bloccante, la mortalità dovuta a tutte le cause è stata simile ($p=NS$) nei gruppi trattati con valsartan (21,8%) e con placebo (22,5%). Il rischio composito mortalità e morbilità si è significativamente ridotto del 18,3% (95% CI: 8% - 28%) con valsartan rispetto a placebo (31,0% vs. 36,3%).

Nella popolazione complessiva di Val-HeFT, i pazienti trattati con valsartan hanno dimostrato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei segni e sintomi dell'insufficienza cardiaca, compresi dispnea, affaticamento, edema e rantoli, in confronto a placebo. Rispetto al placebo, i pazienti trattati con valsartan avevano una qualità di vita migliore all'end-point (come dimostrato dalla variazione di punteggio del Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life) rispetto al basale. Rispetto al placebo, all'end-point la frazione di eiezione nei pazienti trattati con valsartan era significativamente aumentata e il LVIDD significativamente ridotto rispetto al basale.

Popolazione pediatrica

Iperensione

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

Esperienza clinica in 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 di valsartan compresse al giorno (dosi bassa, media ed alta) e i pazienti che pesavano \geq 35 kg hanno ricevuto 20, 80 e 160 mg di valsartan compresse al giorno (dosi bassa, media e alta). Dopo 2 settimane, valsartan ha ridotto la pressione sistolica e diastolica in modo dose-dipendente.

Complessivamente, i tre livelli di dose di valsartan (basso, medio e alto) hanno ridotto significativamente la pressione sistolica, rispettivamente di 8, 10, 12 mmHg rispetto al basale. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati a continuare a ricevere la stessa dose di valsartan o passare al placebo. Nei pazienti che hanno continuato a ricevere le dosi medie ed alte di valsartan, la pressione sistolica a valle era di -4 e -7 mmHg inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nei pazienti che hanno ricevuto la dose bassa di valsartan, la pressione sistolica a valle era simile a quella dei 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 con peso corporeo compreso tra \geq 18 kg e <35 kg hanno ricevuto valsartan 80 mg o enalapril 10 mg; quelli con peso corporeo compreso tra \geq 35 kg e <80 kg hanno ricevuto 160 mg di valsartan o 20 mg di enalapril; quelli con peso corporeo \geq 80 kg hanno ricevuto 320 mg di valsartan o 40 mg di enalapril. La diminuzione della pressione sistolica è risultata comparabile nei pazienti che hanno ricevuto valsartan (15 mmHg) ed enalapril (14 mmHg) (valore p di non inferiorità < 0,0001). Risultati analoghi si sono osservati per la pressione diastolica, con riduzioni di 9,1 mmHg con valsartan e 8,5 mmHg con enalapril.

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 a maggiori riduzioni pressorie, anche se la correlazione dose-risposta non ha raggiunto una significatività statistica e la differenza di trattamento rispetto al placebo non è risultata significativa. A causa di queste discrepanze, valsartan non è raccomandato in questo gruppo di età (vedere il paragrafo 4.8).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Diovan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'insufficienza cardiaca e l'insufficienza cardiaca dopo infarto del miocardio recente. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni di picco plasmatiche di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore con le compresse e 1-2 ore con la formulazione in soluzione. La biodisponibilità assoluta media è pari al 23% e al 39%, rispettivamente, per le compresse e per la formulazione in soluzione. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC, area sotto la curva di concentrazione plasmatica) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, pertanto valsartan può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione:

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

Biotrasformazione:

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

Escrezione:

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

Pazienti con insufficienza cardiaca:

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

Gruppi speciali di pazienti

Anziani

In alcuni soggetti anziani è stata osservata un'esposizione sistemica a valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico.

Funzionalità renale compromessa

Come ci si attenderebbe da un composto per cui la clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina >10 ml/min). Ad oggi non sono disponibili dati sull'uso sicuro del medicinale in

pazienti con clearance della creatinina <10 ml/min ed in quelli sottoposti a dialisi (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4). Valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche ed è improbabile che possa essere rimosso mediante emodialisi.

Insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

In uno studio condotto su 26 pazienti pediatrici ipertesi (età compresa tra 1 e 16 anni) ai quali è stata somministrata una dose singola di una sospensione di valsartan (media: 0,9 - 2 mg/kg, con una dose massima di 80 mg), la clearance (litri/h/kg) di valsartan 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.

Funzionalità renale compromessa

Non sono stati condotti studi sull'uso nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina < 30 ml/min e nei pazienti pediatrici sottoposti a dialisi; valsartan, pertanto, non è raccomandato in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina > 30 ml/min. La funzionalità renale e i livelli sierici di potassio devono essere attentamente monitorati (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere il paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die)

corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana su base mg/m^2 (i calcoli presumono un dosaggio orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte

la dose massima umana su base mg/m^2 (i calcoli presumono un dosaggio orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso). Nelle scimmie dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

Popolazione pediatrica

La somministrazione orale giornaliera a ratti in età neonatale e giovanile (dal giorno 7 al giorno 70 dopo la nascita) di valsartan a basse dosi, ad esempio 1 mg/kg/die (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/die in base all'esposizione sistemica) ha provocato danni renali persistenti e irreversibili. Questi effetti rappresentano un effetto farmacologico atteso 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 anidro, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, silicone colloidale diossido, magnesio stearato

Film di rivestimento della compressa:

ipromellosa, macrogol 8000, titanio diossido (E 171), ossido di ferro rosso (E 172), ossido di ferro giallo (E 172)

Pressloval 40 mg compresse rivestite con film contiene anche ossido di ferro nero (E 172).

Pressloval 160 mg compresse rivestite con film contiene anche ossido di ferro nero (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare ad una temperatura superiore a 30° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Pressloval 40 mg compresse rivestite con film:

Blister in PVC/PVDC/alluminio con 14, 28, 56 o 98 compresse rivestite con film

Pressloval 80 mg compresse rivestite con film:

Blister in PVC/PVDC/alluminio con 14, 28, 56 o 98 compresse rivestite con film

Pressloval 160 mg compresse rivestite con film:

Blister in PVC/PVDC/alluminio con 14, 28, 56 o 98 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

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani, 22

00040 Pomezia (Roma)

Italia

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

Pressloval 40 mg compresse rivestite con film

AIC 041168016

Pressloval 80 mg compresse rivestite con film

AIC 041168067

Pressloval 160 mg compresse rivestite con film

AIC 041168105

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 08 Novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO