

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer 160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer 80 mg/12,5 mg compresse
Ogni compressa contiene 80 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide come principi attivi.
Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 60 mg di lattosio monoidrato.

Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer 160 mg/12,5 mg compresse
Ogni compressa contiene 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide come principi attivi.
Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 120 mg di lattosio monoidrato.

Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer 160 mg/25 mg compresse
Ogni compressa contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide come principi attivi.
Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 120 mg di lattosio monoidrato.

Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer 320 mg/12,5 mg compresse
Ogni compressa contiene 320 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide come principi attivi.
Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 240 mg di lattosio monoidrato.

Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer 320 mg/25 mg compresse
Ogni compressa contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide come principi attivi.
Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 240 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

80 mg/12,5 mg

Compresse rivestite con film biconvesse, di colore arancio chiaro, di forma ovale, dai bordi smussati, con impresso "I" su un lato e "61" sull'altro lato. La dimensione è 13 mm x 6,5 mm.

160 mg/12,5 mg

Compresse rivestite con film biconvesse, di colore rosso scuro, di forma ovale, dai bordi smussati, con impresso "I" su un lato e "62" sull'altro lato. La dimensione è 17,5 mm x 8,7 mm.

160 mg/25 mg

Compresse rivestite con film biconvesse, di colore marrone-arancio, di forma ovale, dai bordi smussati, con impresso "I" su un lato e "63" sull'altro lato. La dimensione è 17,5 mm x 8,7 mm.

320 mg/12,5 mg

Compresse rivestite con film biconvesse, di colore rosa, di forma ovale, dai bordi smussati, con impresso "I" su un lato e "64" sull'altro lato. La dimensione è 22 mm x 9,7 mm.

320 mg/25 mg

Compresse rivestite con film biconvesse, di colore giallo, di forma ovale, dai bordi smussati, con impresso "I" su un lato e "65" sull'altro lato. La dimensione è 22 mm x 9,7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

L'associazione fissa Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer è indicata negli adulti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Valsartan/Idroclorotiazide X mg/Y mg è una compressa rivestita con film una volta al giorno. È raccomandata la titolazione della dose con i singoli componenti. In ciascun caso, deve essere seguita la titolazione dei singoli componenti alla dose successiva, allo scopo di ridurre il rischio di ipotensione e di altri eventi avversi.

Se clinicamente appropriato, nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa, purché sia seguita la sequenza di titolazione della dose raccomandata per i singoli componenti.

Dopo l'inizio della terapia deve essere valutata la risposta clinica a Valsartan/Idroclorotiazide e se la pressione arteriosa rimane non controllata può essere aumentata la dose di uno dei due componenti, fino ad una dose massima di Valsartan/Idroclorotiazide 320 mg/25 mg.

L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane.

Nella maggioranza dei pazienti, gli effetti massimi si osservano entro 4 settimane. Per alcuni pazienti possono tuttavia essere necessarie 4-8 settimane di trattamento. Questo deve essere tenuto in considerazione durante la titolazione della dose.

Valsartan/Idroclorotiazide 320 mg/25 mg

Se dopo 8 settimane con Valsartan/Idroclorotiazide 320 mg/25 mg non si osservano effetti aggiuntivi rilevanti, deve essere preso in considerazione un trattamento con un medicinale antipertensivo aggiuntivo o alternativo (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Valsartan/Idroclorotiazide può essere preso con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina \geq 30 ml/min). Per la presenza di idroclorotiazide, Valsartan/Idroclorotiazide è controindicato nei pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

L'uso di Valsartan/Iidroclorotiazide non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, ai medicinali sulfonamide-derivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

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

I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipokaliemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico.

La terapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata associata con iponatriemia e alcalosi ipocloremica. Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, aumentano l'escrezione urinaria di magnesio e pertanto è possibile che si verifichi ipomagnesiemia. L'escrezione di calcio viene ridotta dai diuretici tiazidici. Ciò può provocare ipercalcemia.

Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, deve essere effettuato un controllo periodico degli elettroliti sierici, ad intervalli appropriati.

Pazienti sodio e/o volume depleti

I pazienti che assumono diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, devono essere tenuti sotto osservazione per segni clinici di squilibrio idrico o elettrolitico.

In pazienti fortemente sodio e/o volume-depleti, come coloro che ricevono elevate dosi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Valsartan/Iidroclorotiazide. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Valsartan/Iidroclorotiazide.

Pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica o altre condizioni che stimolino il sistema renina-angiotensina-aldosterone

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 progressiva azotemia e, in rari casi, a insufficienza renale acuta. L'uso di Valsartan/Iidroclorotiazide nei pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica non è stato stabilito.

Pertanto non può essere escluso che, a causa dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, anche la somministrazione di Valsartan/Iidroclorotiazide possa essere associata con un peggioramento della funzionalità renale. Valsartan/Iidroclorotiazide non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

Valsartan/Idroclorotiazide non deve essere utilizzato come antipertensivo in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di rene unico perché in questi pazienti possono aumentare l'urea ematica e la creatinina sierica.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan/Idroclorotiazide 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).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina ≥ 30 ml/min (vedere paragrafo 4.2). Quando Valsartan/Idroclorotiazide è utilizzato in pazienti con compromissione renale è raccomandato un monitoraggio periodico del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico.

Trapianto di rene

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza d'impiego di Valsartan/Idroclorotiazide in pazienti che hanno subito un recente trapianto di rene.

Compromissione epatica

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

Lupus eritematoso sistemico

È stato segnalato che diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, aggravano o attivano il lupus eritematoso sistemico.

Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono alterare la tolleranza al glucosio e aumentare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi e acido urico. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio di insulina o agenti ipoglicemizzanti orali nei pazienti diabetici.

Le tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e possono causare un aumento lieve ed intermittente del calcio nel siero in assenza di patologie note del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può evidenziare un iperparatiroidismo latente. Le tiazidi devono essere interrotte prima di effettuare test sulla funzionalità paratiroidea.

Fotosensibilità

Sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se si verifica una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Gravidanza

Gli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non devono essere iniziati durante la gravidanza. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, che abbiano un profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza comprovato, a meno che la continuazione della terapia con gli AIIRA non sia considerata essenziale. Quando viene accertata la gravidanza, il trattamento con gli AIIRA deve essere interrotto immediatamente, e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Generale

Si deve esercitare cautela in pazienti che hanno mostrato ipersensibilità ad altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale (vedere paragrafo 6.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

In caso di uso concomitante di ACE inibitori e tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, 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 necessario, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri agenti antipertensivi

Valsartan/Idroclorotiazide può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (ad es. ACEI, beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio).

Amine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

È possibile una diminuzione della risposta alle amine pressorie, ma non sufficiente a precludere il loro utilizzo.

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

Quando somministrati contemporaneamente, i FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide. Inoltre, l'uso concomitante di Valsartan/Idroclorotiazide e FANS può condurre a un peggioramento della funzionalità renale e a un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

Interazioni relative a valsartan

Uso concomitante non raccomandato

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

Qualora fosse necessario l'uso dell'associazione di valsartan con un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli plasmatici del potassio.

Nessuna interazione

Negli studi di interazione relativi a valsartan, non sono state riscontrate interazioni aventi rilevanza clinica con valsartan o con alcuno dei seguenti medicinali: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con l'idroclorotiazide di Valsartan/Idroclorotiazide (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative all'idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali associati a perdita di potassio e ipokaliemia (ad es. diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, acido salicilico e suoi derivati).

Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione valsartan-idroclorotiazide è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono indurre torsioni di punta

- Antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- Antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- Alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- Altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina e.v.)

A causa del rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela quando associata a medicinali che potrebbero indurre torsioni di punta.

Glicosidi digitalici

Possono verificarsi ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte da tiazidi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

Sali di calcio e vitamina D

La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, con vitamina D o con sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico.

Agenti antidiabetici (agenti orali e insulina)

Il trattamento con un tiazide può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali antidiabetici.

La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotto dalla possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

Beta bloccanti e diazossido

L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)

Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperiden)

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici, apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Amantadina

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

Colestiramina e resine del colestipolo

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, viene compromesso in presenza di resine a scambio anionico.

Agenti citotossici (ad es.: ciclofosfamida, metotressato)

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei derivati del curaro.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze tipo gotta.

Alcolici, anestetici e sedativi

Si può verificare un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Metildopa

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi in caso di somministrazione contemporanea di metildopa e idroclorotiazide

Carbamazepina

I pazienti che ricevono in concomitanza idroclorotiazide e carbamazepina possono sviluppare iponatremia. Questi pazienti devono pertanto essere avvisati della possibilità di reazioni iponatremiche e devono essere monitorati di conseguenza.

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretici, c'è un aumento del rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con alte dosi di prodotto iodato.

I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Valsartan

L'uso degli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIRA è controindicato durante il secondo e 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. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di farmaci. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che l'esposizione ad una terapia di AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkalemia) (vedere anche paragrafo 5.3).

Nel caso in cui si verifica un'esposizione a AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere posti sotto attenta osservazione per quanto riguarda l'ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con l'idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologica di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno. Pertanto non è raccomandato l'uso di Valsartan/Idroclorotiazide durante l'allattamento. È preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici ed i rilievi di laboratorio verificatisi con maggior frequenza con valsartan + idroclorotiazide rispetto al placebo e le segnalazioni post-marketing individuali sono presentate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi. In corso di trattamento con valsartan/idroclorotiazide possono verificarsi anche reazioni avverse note per ogni singolo componente in monoterapia ma che non sono state osservate negli studi clinici.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, a partire da quelle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan/idroclorotiazide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune Disidratazione

Patologie del sistema nervoso

Molto raro Capogiri
Non comune Parestesia
Non nota Sincope

Patologie dell'occhio

Non comune Visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune Tinnito

Patologie vascolari

Non comune Ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune Tosse
Non nota Edema polmonare non cardiogeno

Patologie gastrointestinali

Molto raro Diarrea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune Mialgia
Molto raro Artralgia

Patologie renali e urinarie

Non nota Insufficienza della funzionalità renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune Affaticamento

Esami diagnostici

Non nota Aumento dell'acido urico sierico, aumento della creatinina sierica e della bilirubina sierica, ipokaliemia, iponatriemia, aumento dell'azoto ureico nel sangue, neutropenia.

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse già riportate per ciascuno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche per Valsartan/Iidroclorotiazide, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di post-marketing.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan**Patologie del sistema emolinfopoietico**

Non nota Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota Altre reazioni allergiche/di ipersensibilità, compresa malattia da siero

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota Aumento del potassio sierico

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune Vertigini

Patologie vascolari

Non nota Vasculite

Patologie gastrointestinali

Non comune Dolore addominale

Patologie epatobiliari

Non nota Aumento dei valori di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota Angioedema, eruzione cutanea, prurito

Patologie renali e urinarie

Non nota Insufficienza renale

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata ampiamente prescritta per molti anni, spesso a dosi più elevate di quelle somministrate con Valsartan/Idroclorotiazide. In pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, sono state riportate le seguenti reazioni avverse.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, depressione midollare

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro Reazioni di ipersensibilità

Disturbi psichiatrici

Raro Depressione, disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso

Raro Cefalea

Patologie cardiache

Raro Aritmie cardiache

Patologie vascolari

Comune Ipotensione posturale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro Distress respiratorio, comprendente polmonite ed edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune Perdita di appetito, nausea lieve e vomito
Raro Stipsi, malessere gastrointestinale
Molto raro Pancreatite

Patologie epatobiliari

Raro Colestasi intraepatica o ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune Orticaria ed altre forme di eruzione cutanea
Raro Fotosensibilità
Molto raro Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune Impotenza

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di valsartan può provocare una marcata ipotensione, che può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. Inoltre, in seguito a sovradosaggio di idroclorotiazide possono verificarsi i seguenti segni e sintomi: nausea, sonnolenza, ipovolemia, disturbi elettrolitici associati ad aritmie cardiache e a spasmi muscolari.

Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, essendo di primaria importanza la stabilizzazione delle condizioni circolatorie.

In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e si devono somministrare rapidamente integrazioni saline e di volume.

Il valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi, a causa del suo forte legame alle proteine plasmatiche, mentre la clearance dell'idroclorotiazide può essere effettuata con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, valsartan e diuretici;
Codice ATC: C09DA03.

Valsartan/idroclorotiazide

80 mg/12,5 mg

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 12,5 mg di idroclorotiazide, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) e idroclorotiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg (60%) rispetto a idroclorotiazide 12,5 mg (25%) e idroclorotiazide 25 mg (27%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 80 mg di valsartan, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) rispetto a valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) e valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg (51%) rispetto a valsartan 80 mg (36%) e valsartan 160 mg (37%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, fattoriale, controllato contro placebo, che ha confrontato le diverse dosi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA media sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e a idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) e valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg (64%) rispetto al placebo (29%) e idroclorotiazide (41%).

160 mg/12,5 mg

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 12,5 mg di idroclorotiazide, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA < 140/90 mmHg o riduzione PAS \geq 20 mmHg o riduzione PAD \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (50%) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (25%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 160 mg di valsartan, sono state osservate riduzioni significativamente

superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) rispetto a valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Anche la differenza nella riduzione di PA tra le dosi da 160 mg/25 mg e da 160 mg/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (68%) e 160 mg/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, fattoriale, controllato contro placebo, che ha confrontato le diverse dosi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e 160 mg/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e alle rispettive monoterapie, es. idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) e alle rispettive monoterapie, es. idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

160 mg/25 mg

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 12,5 mg di idroclorotiazide, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA < 140/90 mmHg o riduzione PAS \geq 20 mmHg o riduzione PAD \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (50%) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (25%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 160 mg di valsartan, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (14,6/11,9 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) rispetto a valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Anche la differenza nella riduzione di PA tra le dosi da 160 mg/25 mg e da 160 mg/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (68%) e 160 mg/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, fattoriale, controllato contro placebo, che ha confrontato le diverse dosi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e 160 mg/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e alle rispettive monoterapie, es. idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) e alle rispettive monoterapie, es. idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

320 mg/12,5 mg

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 320 mg, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320 mg/25 mg (15,4/10,4 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320 mg/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Anche la differenza nella riduzione di PA sistolica tra le dosi da 320 mg/25 mg e da 320 mg/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320 mg/25 mg (75%) e 320 mg/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, fattoriale, controllato contro placebo, che ha confrontato le diverse dosi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320 mg/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320 mg/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e alle rispettive monoterapie, es. idroclorotiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320 mg/25 mg (85%) e 320 mg/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) e alle rispettive monoterapie, es. idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

320 mg/25 mg

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 320 mg, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320 mg/25 mg (15,4/10,4 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320 mg/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Anche la differenza nella riduzione di PA sistolica tra le dosi da 320 mg/25 mg e da 320 mg/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320 mg/25 mg (75%) e 320 mg/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, fattoriale, controllato contro placebo, che ha confrontato le diverse dosi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate riduzioni significativamente superiori della PA sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320 mg/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320 mg/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e alle rispettive monoterapie, es. idroclorotiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (PA diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320 mg/25 mg (85%) e 320 mg/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) e alle rispettive monoterapie, es. idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide si è verificata una riduzione del potassio sierico dose-dipendente. La riduzione del potassio sierico si è verificata più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto 25 mg di idroclorotiazide, rispetto a quelli che ne hanno ricevuto 12,5 mg. Negli studi clinici controllati con valsartan/idroclorotiazide l'effetto dell'idroclorotiazide di abbassamento dei livelli di potassio è stato attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio del valsartan.

Non sono attualmente noti gli effetti benefici del valsartan in associazione con idroclorotiazide sulla mortalità e morbilità cardiovascolari.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che la terapia a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari.

Valsartan

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

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 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 anamnesi 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 ($P < 0,05$).

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione sanguigna 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, la massima riduzione della pressione sanguigna con qualsiasi dose viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane e viene mantenuta nel corso di un trattamento a lungo termine. Un'ulteriore significativa riduzione della pressione sanguigna viene ottenuta con l'associazione con idroclorotiazide.

La brusca sospensione di valsartan 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 uomini) con microalbuminuria (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$, amlodipina: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatinemia $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -5,6 a 14,9) con amlodipina, nonostante diminuzioni simili della pressione sanguigna in entrambi i gruppi. Lo studio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) ha valutato 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 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di 3 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 rispetto al basale del 36% con valsartan 160 mg (95% CI: 22 a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95% CI: 31 a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. È stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na^+Cl^- , forse per competizione con il sito del Cl^- , influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità approssimativamente equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone, della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone viene mediato

dall'angiotensina II, di modo che con la somministrazione contemporanea di valsartan la riduzione del potassio sierico è meno pronunciata di quella osservata in corso di monoterapia con idroclorotiazide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Valsartan/idroclorotiazide

La disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide viene ridotta del 30% circa in caso di somministrazione contemporanea con valsartan. La cinetica di valsartan non viene influenzata in modo rilevante dalla somministrazione contemporanea con idroclorotiazide. L'interazione osservata non ha conseguenze sull'uso di valsartan e idroclorotiazide in associazione, in quanto studi clinici controllati hanno dimostrato un chiaro effetto antipertensivo, superiore a quello ottenuto con le due sostanze attive somministrate singolarmente, o con il placebo.

Valsartan

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale di valsartan da solo, il picco di concentrazione plasmatica di valsartan si raggiunge in 2-4 ore. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili nei soggetti a digiuno e 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 legato alle proteine sieriche (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale, l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} circa 2 ore) con caratteristiche di assorbimento simili sia per la sospensione che per le compresse. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 60-80%. La somministrazione contemporanea di cibo può aumentare o diminuire la disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide, in confronto con i soggetti a digiuno. L'entità di questi effetti è minima e riveste una limitata importanza clinica. Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose nell'intervallo terapeutico. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno.

Distribuzione

Le cinetiche di distribuzione ed eliminazione sono state generalmente descritte mediante una funzione a decadimento bi-esponenziale. Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 1,8 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici.

Eliminazione

Oltre il 95% della dose assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è composta dalla filtrazione passiva e dalla secrezione attiva nel tubulo renale. L'emivita terminale è di 6-15 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

In alcuni soggetti anziani, è stata osservata un'esposizione sistemica a valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico. Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta nei soggetti anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Compromissione renale

Alle dosi raccomandate di valsartan/idroclorotiazide non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e nei pazienti sottoposti a dialisi. Il valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e non viene rimosso mediante emodialisi, mentre la rimozione dell'idroclorotiazide può essere effettuata con la dialisi.

La clearance renale dell'idroclorotiazide è il risultato di una filtrazione passiva e di una secrezione attiva nel tubulo renale. Come ci si attenderebbe da un composto che viene eliminato quasi esclusivamente per via renale, la funzionalità renale ha un effetto notevole sulla cinetica dell'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica lieve (n=6) o moderata (n=5) l'esposizione al valsartan è aumentata di circa 2 volte rispetto ai volontari sani.

Non sono disponibili dati sull'uso di valsartan nei pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.3). La malattia epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenziale tossicità dell'associazione valsartan-idroclorotiazide somministrata per via orale è stata esaminata nei ratti e scimmie nel corso di studi della durata fino a sei mesi. Non sono emersi risultati che escludano l'uso di dosi terapeutiche nell'uomo.

Negli studi di tossicità cronica, le modifiche indotte dall'associazione sono state molto probabilmente causate dal valsartan. L'organo bersaglio dal punto di vista tossicologico è stato il rene, con una reazione molto più marcata nella scimmia che nel ratto. L'associazione ha provocato un danno renale (nefropatia con basofilia tubulare, aumenti dell'urea plasmatica, della creatinina plasmatica e del potassio sierico, aumenti del volume urinario e degli elettroliti urinari da 30 mg/kg/die di valsartan + 9 mg/kg/die di idroclorotiazide nei ratti e 10 + 3 mg/kg/die nelle scimmie), probabilmente tramite un'alterazione dell'emodinamica renale. Queste dosi nel ratto rappresentano, rispettivamente, 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². Nella scimmia queste dosi rappresentano, rispettivamente, 0,3 e 1,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo.

(MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide ed un paziente di 60 kg).

Alte dosi dell'associazione valsartan-idroclorotiazide hanno provocato una riduzione degli indici delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito, da 100 + 31 mg/kg/die nei ratti e 30 + 9 mg/kg/die nelle scimmie). Queste dosi nel ratto rappresentano, rispettivamente, 3,0 e 12 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². Nella scimmia queste dosi rappresentano, rispettivamente, 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². (I calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide ed un paziente di 60 kg).

Nelle scimmie sono stati osservati danni nella mucosa gastrica (da 30 + 9 mg/kg/die). L'associazione ha inoltre provocato iperplasia delle arteriole afferenti nel rene (a 600 + 188 mg/kg/die nei ratti e da 30 + 9 mg/kg/die nelle scimmie). Queste dosi nella scimmia rappresentano, rispettivamente, 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². Nel ratto queste dosi rappresentano, rispettivamente, 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². (I calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide ed un paziente di 60 kg).

Gli effetti sopra riportati sembrano dovuti all'azione farmacologica di alte dosi di valsartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina II, con stimolazione delle cellule che producono renina) e si verificano anche con gli ACE-inibitori. Questi risultati sembrano non avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

L'associazione valsartan-idroclorotiazide non è stata esaminata per mutagenicità, rottura cromosomica o carcinogenesi, in quanto non è stata evidenziata interazione tra le due sostanze. Comunque, questi test sono stati condotti separatamente con valsartan e idroclorotiazide e non hanno evidenziato mutagenicità, rottura cromosomica o carcinogenicità.

Nei ratti, dosi di valsartan tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e durante l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana raccomandata in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso). Risultati simili sono stati osservati per valsartan/idroclorotiazide in ratti e conigli. Negli studi di sviluppo embrio-fetale (segmento II) con valsartan/idroclorotiazide nel ratto e nel coniglio non c'è stata evidenza di teratogenicità; è stata tuttavia osservata fetotossicità associata a tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Crospovidone

Silice colloidale anidra

Ipromellosa (5cps)

Sodio laurilsolfato

Magnesio stearato

Talco

Rivestimento

80 mg/12,5 mg e 160 mg/12,5 mg:

Ipromellosa (6cps)

Macrogol (8000)
Talco
Titanio disossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

160 mg/25 mg:

Ipromellosa (6cps)
Macrogol (4000)
Talco
Titanio disossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

320 mg/12,5 mg:

Ipromellosa (6cps)
Macrogol (4000)
Talco
Titanio disossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

320 mg/25 mg:

Ipromellosa (6cps)
Macrogol (4000)
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Valsartan e Idroclorotiazide Pfizer è disponibile in confezioni con blister di PVC/Aclar – con copertura in foglio di alluminio e in confezioni in flaconi in HDPE.

Confezioni:

Blister: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 compresse (per tutti i dosaggi)

Flacone: 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg: 90, 100 e 1000 compresse.

320 mg/12,5 mg e 320 mg/25 mg: 90, 100 e 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

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

AIC n. 041731011/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731023/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731035/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731047/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731050/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731062/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731074/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731086/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731098/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731100/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731112/M - "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731124/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731136/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731148/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731151/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731163/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731175/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731187/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731199/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731201/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731213/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731225/M - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731237/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731249/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731252/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister
PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731264/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731276/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731288/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731290/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731302/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731314/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731326/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731338/M - "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 1000 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731340/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731353/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731365/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731377/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731389/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731391/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731403/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731415/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731427/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731439/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731441/M - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731454/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731466/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731478/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731480/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731492/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731504/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731516/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731528/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

AIC n. 041731530/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731542/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041731555/M - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12/02/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2013

Agenzia Italiana del Farmaco