

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COMBISARTAN 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
COMBISARTAN 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
COMBISARTAN 160 mg/25 mg compresse rivestite con film
COMBISARTAN 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
COMBISARTAN 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 80 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ciascuna compressa contiene 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ciascuna compressa contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ciascuna compressa contiene 320 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ciascuna compressa contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

80 mg/12,5 mg: compressa arancione chiaro, ovaloide, con impresse le lettere "HGH" su di un lato e "CG" sull'altro oppure con impresse le lettere "HGH" su un solo lato.

160 mg/12,5 mg: compressa rosso scuro, ovaloide, con incise le lettere "HHH" su di un lato e "CG" sull'altro oppure con incise le lettere "HHH" su un solo lato.

160 mg/ 25 mg: compressa marrone, ovaloide, con incise le lettere "HXH" su di un lato e "NVR" sull'altro oppure con incise le lettere "HXH" su un solo lato.

320 mg/ 12,5 mg: compressa rosa, ovaloide, dai bordi smussati, con impresso (inciso) "NVR" su di un lato e "HIL" sul lato opposto oppure con impresso "HIL" su un solo lato.

320 mg/25 mg: compressa gialla, ovaloide, dai bordi smussati, con impresso (inciso) "NVR" su di un lato e "CTI" sul lato opposto oppure con impresso "CTI" su un solo lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti.
Combisartan è un'associazione fissa indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Combisartan è di una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione della dose con i singoli componenti. In ciascun caso deve essere curata 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 venga seguita la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

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

L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane.

Nella maggioranza dei pazienti, l'effetto massimo si osserva 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.

Solo per Combisartan 320 mg/ 25 mg

Se dopo 8 settimane di trattamento con Combisartan 320 mg/25 mg non si osserva alcun effetto aggiuntivo di rilievo, si deve considerare il trattamento con un medicinale antipertensivo aggiuntivo o alternativo (vedere paragrafo 5.1).

Metodo di somministrazione

Combisartan può essere preso con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale da lieve a moderato (velocità di filtrazione glomerulare ≥ 30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, Combisartan è controindicato nei pazienti con grave danno renale (velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di idroclorotiazide nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. A causa del componente valsartan, Combisartan è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica o con cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Pazienti pediatrici

L'uso di Combisartan 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, altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide 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 danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di Combisartan 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

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso concomitante di 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.

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. I tiazidici, 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 e 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 Combisartan. La deplezione di sodio e/o volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Combisartan.

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 e/o morte. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca o post-infarto miocardico deve sempre includere l'esame della funzionalità renale. L'uso di Combisartan 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 Combisartan possa essere associata con una compromissione della funzionalità renale. Combisartan non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

Combisartan 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'azotemia e la creatinina sierica.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Combisartan in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivo.

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.

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 Combisartan è utilizzato in pazienti con danno renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico.

Trapianto renale

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza d'impiego di Combisartan in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, senza colestasi, Combisartan deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I diuretici tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o malattia epatica progressiva, poiché minime alterazioni del bilancio idrico ed elettrolitico possono causare il coma epatico.

Precedenti episodi di angioedema

In pazienti trattati con valsartan sono stati segnalati episodi di angioedema, con ingrossamento della laringe e della glottide, che hanno causato ostruzione delle vie respiratorie e/o rigonfiamento della faccia, delle labbra, della faringe e/o della lingua; alcuni di questi pazienti avevano avuto precedenti episodi di angioedema con altri medicinali, compresi gli ACE inibitori. Nei pazienti che sviluppano angioedema, il trattamento con Combisartan deve essere interrotto immediatamente e non deve essere più ripreso (vedere paragrafo 4.8).

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono alterare la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi e acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico in assenza di disordini accertati del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di un sottostante iperparatiroidismo. Prima di effettuare gli esami sulla funzionalità della paratiroide si deve interrompere il trattamento con le tiazidi.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni 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

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

Generali

E' necessaria particolare cautela in pazienti che hanno avuto precedenti reazioni di ipersensibilità ad altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono l'insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e compaiono in genere da entro poche ore a una settimana dall'inizio del trattamento. Se non trattato, il glaucoma acuto ad angolo chiuso può causare la perdita permanente della vista.

Il trattamento primario consiste nell'interrompere la somministrazione di idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Un pronto intervento medico o chirurgico può essere necessario qualora la

pressione intraoculare dovesse rimanere non controllata. I fattori di rischio per sviluppare il glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

Doppio 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.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

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 somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. Poiché la clearance renale del litio è ridotta dalle tiazidi, il rischio di tossicità del litio può presumibilmente aumentare ulteriormente con l'uso di Combisartan. 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

Combisartan può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e gli inibitori della renina).

Amine pressorie (ad es. adrenalina, noradrenalina)

E' possibile una diminuzione della risposta alle amine pressorie. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non è sufficiente a precludere il loro utilizzo.

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli 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 Combisartan e FANS può condurre ad un peggioramento della funzionalità renale e ad 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

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con ARB, ACEI o aliskiren

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

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostitutivi 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.

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.

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 la componente idroclorotiazide di Combisartan (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative all'idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico del potassio.

L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere aumentato dalla somministrazione contemporanea di 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. (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono indurre torsioni di punta

A causa del rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela quando associata a medicinali che potrebbero indurre torsioni di punta, in particolare gli antiaritmici di classe Ia e di classe III e alcuni antipsicotici.

Medicinali che influenzano il livello sierico del sodio

L'effetto iponatriemico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di alcuni medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, etc. Si consiglia cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Glicosidi digitalici

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte da tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale (vedere paragrafo 4.4).

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. L'uso concomitante di diuretici tiazidici e sali di calcio può causare ipercalcemia nei pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) attraverso l'aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Medicinali antidiabetici (insulina e antidiabetici orali)

I diuretici tiazidici possono alterare 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 indotta dalla possibile insufficienza della funzionalità renale 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.

Anticolinergici ed altri medicinali che influenzano la motilità gastrica

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Al contrario, si presume che i farmaci procinetici come la cisapride possano diminuire la biodisponibilità dei diuretici tiazidici.

Amantadina

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

Resine a scambio ionico

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe avere come conseguenza effetti sub-terapeutici dei diuretici tiazidici. Tuttavia distribuendo il dosaggio dell'idroclorotiazide e della resina in modo di somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di resine, si potrebbe potenzialmente minimizzare l'interazione.

Agenti citotossici

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotrexato) e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

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

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica, come i derivati del curaro.

Ciclosporina

La somministrazione contemporanea di ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gotoso.

Alcol, barbiturici e narcotici

L'uso concomitante dei diuretici tiazidici con altre sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. sostanze che diminuiscono l'attività del sistema nervoso centrale simpatico o con attività vasodilatatrice diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.

Metildopa

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

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Valsartan

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), 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 un AIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

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

Idroclorotiazide

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo di azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo 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. Non è quindi raccomandato l'uso di Combisartan durante l'allattamento. Si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento a neonati e prematuri.

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

Non sono stati effettuati studi relativi all'effetto di Combisartan 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 di 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 Compromissione renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune Affaticamento

Esami diagnostici

Non nota Aumenti dell'acido urico sierico, aumenti della creatinina sierica e della bilirubina sierica, ipokaliemia, iponatriemia
Aumento dell'azoto ureico ematico, neutropenia

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse già riportate per ciascuno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche di Combisartan, 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, iponatriemia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigine
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, dermatite bollosa, 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 Combisartan. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, insufficienza midollare
Non nota	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Ipokaliemia, aumento dei lipidi ematici (soprattutto ad alte dosi)
Comune	Iponatriemia, ipomagnesiemia, iperuricemia
Raro	Ipercalcemia, iperglicemia, glicosuria e peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	
Raro	Depressione, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Cefalea, capogiro, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro	Compromissione della vista
Non nota	Glaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale
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, diarrea
Molto raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro	Colestasi intraepatica o ittero
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Orticaria ed altre forme di eruzione cutanea
Raro	Fotosensibilità
Molto raro	Vasculite necrotizzante e necrosi epidermica tossica, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo
Non nota	Eritema multiforme
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Piressia, astenia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di valsartan può provocare marcata ipotensione, che può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. In seguito a sovradosaggio di idroclorotiazide possono inoltre 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, dando priorità alla normalizzazione delle condizioni circolatorie.

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II in associazione con diuretici, valsartan e diuretici. Codice ATC: C09D A03.

Valsartan/idroclorotiazide

Solo 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 diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 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 (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/ idroclorotiazide 80/12,5 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 diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 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 (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/ idroclorotiazide 80/12,5 mg (51%) rispetto a valsartan 80 mg (36%) e valsartan 160 mg (37%).

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

Solo 160 mg/12,5 mg e 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 diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 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 (pressione arteriosa <140/90 mmHg o riduzione della PS ≥ 20 mmHg o riduzione della PD ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 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 diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) rispetto a valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg).

Anche la differenza nella riduzione di pressione arteriosa tra il dosaggio da 160/25 mg e da 160/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di

pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato diverse dosi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e alle rispettive monoterapie, vale a dire 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 (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

Solo 320 mg/12,5 mg e 320 mg/ 25 mg

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

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

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato diverse dosi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni della pressione media sistolica/diastolica significativamente superiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e alle rispettive monoterapie, vale a dire 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 (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg e 320 mg/25 mg

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 sull'abbassamento dei livelli di potassio da parte dell'idroclorotiazide è stato attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio del valsartan.

Non sono attualmente noti gli effetti benefici dell'associazione tra valsartan e 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 un antagonista specifico 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, ciò 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

e 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 II 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 ($P < 0,05$). La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione arteriosa induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore 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, con qualsiasi dose la massima riduzione della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane e viene mantenuta nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di valsartan 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 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipina: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). 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 arteriosa 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 una di tre diverse dosi 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% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%CI: 31% a 54%). E' risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Altro: duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

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.

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 equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e 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.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati, rispettivamente, con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50 000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

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 da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC, 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.

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 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.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max} = circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose. L'effetto del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora si verificasse, ha scarso significato clinico. La biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide dopo somministrazione orale è del 70%.

Distribuzione

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 3 volte superiore rispetto ai livelli plasmatici.

Eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata prevalentemente come composto non modificato. Nella fase finale dell'eliminazione, l'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con una emivita che varia mediamente da 6 a 15 ore. La cinetica dell'idroclorotiazide non cambia nella somministrazione a dosi ripetute e, se somministrata una volta al giorno, l'accumulo è minimo. 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.

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 negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Compromissione renale

Alle dosi raccomandate di Combisartan non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare compresa tra 30 e 70 ml/min. Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di Combisartan in pazienti con grave compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min) e nei pazienti sottoposti a dialisi. Il valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e non viene rimosso mediante dialisi, mentre la rimozione dell'idroclorotiazide può essere effettuata con la dialisi.

In presenza di compromissione renale, i livelli medi di picco nel plasma e i valori di AUC dell'idroclorotiazide aumentano e la velocità di eliminazione urinaria diminuisce. Nei pazienti con

compromissione renale da lieve a moderata si è osservato un aumento dell'AUC di 3 volte. Nei pazienti con grave compromissione renale si è osservato un aumento dell'AUC di 8 volte. L'idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con grave compromissione renale (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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). 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 nel ratto e nella scimmia (marmoset) nel corso di studi della durata fino a 6 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 tubolare, 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 nel ratto e 10 + 3 mg/kg/die nella scimmia), 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 (conta degli eritrociti, emoglobina, ematocrito) da 100 + 31 mg/kg/die nel ratto e 30 + 9 mg/kg/die nella scimmia. 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).

Nella scimmia 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 nel ratto e da 30 + 9 mg/kg/die nella scimmia). 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

80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg e 320 mg/25 mg

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra

Crospovidone

Magnesio stearato

Rivestimento

80 mg/12,5 mg

Ipromellosa,

Macrogol 8000,

Talco,

Ferro ossido rosso (E 172),

Ferro ossido giallo (E 172),

Titanio diossido (E 171).

160 mg/12,5 mg

Ipromellosa,

Macrogol 8000,

Talco,

Ferro ossido rosso (E 172),

Titanio diossido (E 171).

160 mg/ 25 mg

Ipromellosa

Macrogol 4000,

Talco,

Titanio diossido (E 171),

Ferro ossido rosso (E 172),

Ferro ossido giallo (E 172),

Ferro ossido nero (E 172).

320 mg/12,5 mg

Ipromellosa

Macrogol 4000

Talco

Titanio diossido (E 171)

Ferro ossido nero (E 172)

Ferro ossido rosso (E 172)

320 mg/25 mg

Ipromellosa

Macrogol 4000

Talco

Titanio diossido (E 171)

Ferro ossido giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 320 mg/12,5 mg e 320 mg/25 mg
3 anni

160 mg/25 mg
2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

80 mg/12,5 mg

Blister di PVC/PE/PVDC/Al
14, 28 compresse rivestite con film in confezione calendario

160 mg/12,5 mg e 160 mg/25 mg

Blister di PVC/PE/PVDC/Al
14, 28, 56, 98, in confezioni calendario, 280 (10x28), 280 (20x14) compresse rivestite con film

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PE/PVDC/Al
98x1

320 mg/12,5 mg e 320 mg/25 mg

Blister di PVC/PVDC/Al
7, 14, 28, 56, 98 in confezioni calendario, 280 compresse rivestite con film

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PVDC/Al
56x1, 98x1, 280x1 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. – Via Sette Santi ,3 - Firenze

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 034134015 - 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

AIC n. 034134027 - 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister

PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134039 - 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134041 - 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134054 - 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134066 - 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134078 - 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 98x1 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134080 - 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 280 (10x28) compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134092 - 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 280 (20x14) compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134104 - 160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134116 - 160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134128 - 160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134130 - 160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134142 - 160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 98x1 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 034134155 - 160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 280 (10x28) compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al conf. osped.
AIC n. 034134167 - 160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 280 (20x14) compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al conf. osped.
AIC n. 034134332 - 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 7 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134179 - 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134181 - 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134193 - 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134205 - 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134217 - 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 280 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134229 - 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 56x1 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134231 - 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 98x1 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134243 - 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 280x1 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134344 - 320 mg/25 mg compresse rivestite con film, 7 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134256 - 320 mg/25 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134268 - 320 mg/25 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134270 - 320 mg/25 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134282 - 320 mg/25 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister
PVC/PVDC/Al
AIC n. 034134294 - 320 mg/25 mg compresse rivestite con film, 280 compresse in blister

PVC/PVDC/Al

AIC n. 034134306 - 320 mg/25 mg compresse rivestite con film, 56x1 compresse in blister
PVC/PVDC/Al

AIC n. 034134318 - 320 mg/25 mg compresse rivestite con film, 98x1 compresse in blister
PVC/PVDC/Al

AIC n. 034134320 - 320 mg/25 mg compresse rivestite con film, 280x1 compresse in blister
PVC/PVDC/Al

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 05 novembre 1998

Data del rinnovo più recente: 29 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco