

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 160 mg/25 mg compresse rivestite con film

Medicinale equivalente

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 80 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.  
Eccipienti: lattosio anidro e lattosio monoidrato. Ogni compressa contiene 121,6 mg di lattosio.  
Ciascuna compressa contiene 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.  
Eccipienti: lattosio anidro e lattosio monoidrato. Ogni compressa contiene 243,1 mg di lattosio.  
Ciascuna compressa contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.  
Eccipienti: lattosio anidro e lattosio monoidrato. Ogni compressa contiene 243,1 mg di lattosio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 80/12,5 mg compresse rivestite con film sono di colore rosa, oblunghe e biconvesse con stampato "VLS" su un lato e il numero "81" sull'altro lato.

Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 160/12,5 mg compresse rivestite con film sono di colore rosso scuro, oblunghe e biconvesse con stampato "VLS" su un lato e il numero "161" sull'altro lato.

Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 160/25 mg compresse rivestite con film sono di colore marrone, oblunghe e biconvesse con stampato "VLS" su un lato e il numero "162" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti.

Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 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 Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics X mg/Y mg è una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione individuale 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 Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 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 e Idroclorotiazide Mylan Generics di 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.

### Metodo di somministrazione

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

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (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). Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (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 Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 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.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave insufficienza epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min), anuria.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.

## **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 elevati dosaggi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics.

#### 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 e Idroclorotiazide Mylan Generics 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 e Idroclorotiazide Mylan Generics possa essere associata con un peggioramento della funzionalità renale. Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics non deve essere utilizzato in questi pazienti.

#### Stenosi dell'arteria renale

Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 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 Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 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).

#### Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina  $>30$  ml/min (vedere paragrafo 4.2). Quando Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics è utilizzato in pazienti con insufficienza 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 di impiego di Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

#### Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Lupus eritematoso sistemico

È 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 ed acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose 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

È necessaria particolare cautela in pazienti che hanno avuto in precedenza 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.

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficienza di Lapp lattasi, e con sindrome di malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Interazioni relative sia a valsartan sia 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 necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

##### Uso concomitante che richiede cautela

##### Altri agenti antipertensivi

Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (ad es. ACEI, betabloccanti, calcio-antagonisti).

##### 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 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 Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 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

##### 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.

##### *Nessuna interazione*

Negli studi di interazione relativi a valsartan, non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche aventi rilevanza clinica con valsartan o con alcuno dei seguenti medicinali: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics (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, sparfloxacin, 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*

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte da tiazidici possono verificarsi 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.

##### *Medicinali antidiabetici (insulina e antidiabetici orali)*

Il trattamento con un diuretico tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare il dosaggio 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, sulfonpirazone e allopurinolo)*

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

#### *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 diminuito in presenza di resine a scambio anionico.

#### *Agenti citotossici (ad es.: ciclofosfamide, 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*

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

#### *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 iponatriemia. Questi pazienti devono pertanto essere avvisati della possibilità di reazioni iponatriemiche e devono essere monitorati di conseguenza.

#### *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.

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

L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

## Allattamento

### Valsartan

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento.

### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano. I tiazidi, causando intensa diuresi ad alte dosi, possono inibire la produzione di latte. Non è quindi raccomandato l'uso di Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 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 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 e Idroclorotiazide Mylan Generics 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

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune	Disidratazione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto raro	Capogiri
Non comune	Parestesia
Non nota	Sincope
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	Visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Tinnito
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	Ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
Non nota	Edema polmonare non cardiogeno
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto raro	Diarrea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non nota	Insufficienza renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Affaticamento
<b>Esami diagnostici</b>	
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 per Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di postmarketing.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	



Non nota	Altre reazioni allergiche/di ipersensibilità, compresa malattia da siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non nota	Aumento del potassio sierico
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigine
<b>Patologie vascolari</b>	
Non nota	Vasculite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumento dei valori di funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non nota	Angioedema, eruzione cutanea, prurito
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non nota	Insufficienza renale

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

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con idroclorotiazide

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro	Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, depressione midollare
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Molto raro	Reazioni di ipersensibilità
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Raro	Depressione, disturbi del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Raro	Cefalea
<b>Patologie cardiache</b>	
Raro	Aritmie cardiache
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione posturale
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto raro	Distress respiratorio, comprendente polmonite ed edema polmonare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Perdita di appetito, nausea lieve e vomito
Raro	Stipsi, malessere gastrointestinale
Molto raro	Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Raro	Colestasi intraepatica o ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
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. 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Valsartan/idroclorotiazide

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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 i diversi dosaggi 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  $\geq 10$  mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (64%) rispetto al placebo (29%) e a idroclorotiazide (41%).

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  $\geq 20$  mmHg o riduzione della PD  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 i diversi dosaggi 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  $\geq 10$  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%).

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  $\geq 20$  mmHg o riduzione della PD  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 i diversi dosaggi 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  $\geq 10$  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%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide si è verificata una riduzione del potassio sierico dosedipendente. 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 uno specifico, potente 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, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT1. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT1 ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT1 (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT2. Valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE, noto anche come chininasi II, che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ( $P < 0,05$ ) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ( $P < 0,05$ ). 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 uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e sono stati trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95%CI: 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%CI: 31% a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan hanno 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  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , forse per competizione con il sito del  $\text{Cl}^-$ , 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.

## 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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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 ( $t_{\text{max}}$  circa 2 ore) con caratteristiche di assorbimento simili sia per la sospensione sia 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 ai 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. 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 biesponenziale. 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 immutato 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 negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

##### *Insufficienza renale*

Alle dosi raccomandate di Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina di 30-70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics in pazienti con grave insufficienza 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 venga eliminato quasi esclusivamente per via renale, la funzionalità renale ha un effetto notevole sulla cinetica dell'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.3).

##### *Insufficienza 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 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 dall'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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> (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 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup>. Nel ratto queste dosi rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m<sup>2</sup> (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, scissione 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, scissione 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/m<sup>2</sup> (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:

- lattosio anidro, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, biossido di silicio colloidale e magnesio stearato

#### Film della compressa:

- ipromellosa, macrogol 8000, talco, titanio diossido (E 171),

ossido di ferro rosso (E 172), ossido di ferro giallo (E 172)

ossido di ferro rosso (E 172)

ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro nero (E 172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi

2 anni

30 mesi

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 80 mg/12.5 mg compresse rivestite con film:  
Blister in PVC/PVDC/alluminio in confezioni da 14, 28, 56 o 98 compresse rivestite con film

Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 160 mg/12.5 mg compresse rivestite con film:  
Blister in PVC/PVDC/alluminio in confezioni da 14, 28, 56 o 98 compresse rivestite con film

Valsartan e Idroclorotiazide Mylan Generics 160 mg/25 mg compresse rivestite con film:  
Blister in PVC/PVDC/alluminio in confezioni da 14, 28, 56 o 98 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani 20  
20124 Milano - Italia

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

Confezione  
"80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989016/M (in base 10) 172WBS (in base 32)

Confezione  
"80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989028/M (in base 10) 172WC4 (in base 32)

Confezione  
"80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989030/M (in base 10) 172WC6 (in base 32)

Confezione  
"80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989042/M (in base 10) 172WCL (in base 32)



Confezione

“160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989055/M (in base 10) 172WCZ (in base 32)

Confezione

“160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989067/M (in base 10) 172WDC (in base 32)

Confezione

“160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989079/M (in base 10) 172WDR (in base 32)

Confezione

“160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989081/M (in base 10) 172WDT (in base 32)

Confezione

“160 mg/25 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989093/M (in base 10) 172WF5 (in base 32)

Confezione

“160 mg/25 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989105/M (in base 10) 172WFK (in base 32)

Confezione

“160 mg/25 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989117/M (in base 10) 172WFX (in base 32)

Confezione

“160 mg/25 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 040989129/M (in base 10) 172WG9 (in base 32)

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**  
**25 Agosto 2011**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**  
Agosto 2011