

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VALBACOMP 80 mg/12.5 mg compresse rivestite con film
VALBACOMP 160 mg/12.5 mg compresse rivestite con film
VALBACOMP 160 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Valbacomp 80 mg/12.5 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa contiene 80 mg di valsartan e 12.5 mg di idroclorotiazide.
Eccipiente con effetto noto:
Ogni compressa contiene 28.67 mg di lattosio monoidrato.

Valbacomp 160 mg/12.5 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa contiene 160 mg di valsartan e 12.5 mg di idroclorotiazide.
Eccipiente con effetto noto:
Ogni compressa contiene 66.42 mg di lattosio monoidrato.

Valbacomp 160 mg/25 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.
Eccipiente con effetto noto:
Ogni compressa contiene 57.35 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Valbacomp 80 mg/12.5 mg compresse rivestite con film
Compresse oblunghe, biconvesse, rivestite con film, di colore rosa.

Valbacomp 160 mg/12.5 mg compresse rivestite con film
Compresse oblunghe, biconvesse, rivestite con film, di colore marrone.

Valbacomp 160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Compresse oblunghe, biconvesse, rivestite con film, di colore arancio.

Le compresse rivestite con film non devono essere suddivise.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

La combinazione in dose fissa di Valbacomp trova indicazione in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose consigliata di Valbacomp è di 1 compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione dei 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.

Quando clinicamente indicato, si consideri il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa in quei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli, a condizione di seguire la sequenza raccomandata di titolazione della dose per

i singoli componenti.

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

L'effetto antipertensivo si mantiene sostanzialmente per 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.

Modo di somministrazione

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare (VFG) ≥ 30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, Valbacomp è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (VFG < 30 ml/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Diabete mellito

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

Compromissione epatica

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, Valbacomp è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica o con cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio.

Popolazione pediatrica

Non si raccomanda l'impiego di Valbacomp nei bambini con meno di 18 anni non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, 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).
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Ipotassiemia refrattaria, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di Valbacomp con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso contemporaneo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) è sconsigliato.

I livelli di potassio devono essere opportunamente monitorati.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipopotassiemia. 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 nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.

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, quali coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con valsartan/idroclorotiazide. Bisogna correggere la deplezione salina e/o idrica prima del trattamento con valsartan/idroclorotiazide.

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 esempio, 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, raramente, ad 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 valsartan/idroclorotiazide 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/idroclorotiazide possa essere associata ad un peggioramento della funzionalità renale. Valsartan/idroclorotiazide non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con valsartan/idroclorotiazide in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri vasodilatatori, si richiede particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica e mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione 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/idroclorotiazide è utilizzato in pazienti con insufficienza renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico.

L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Trapianto di rene

A tutt'oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego di valsartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, valsartan/idroclorotiazide 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 gonfiore 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 valsartan/idroclorotiazide deve essere interrotto immediatamente e non deve essere più ripreso (vedere paragrafo 4.8).

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 adattare il dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemici orali.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

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 antiipertensivo 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).

In generale

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.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata con una reazione idiosincratca, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta 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 settimane 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.

Duplici 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).

Questo medicinale contiene lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante sconsigliato

Litio

Durante la 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 dai tiazidici, il rischio di tossicità da litio può presumibilmente essere ulteriormente aumentato con l'uso di valsartan/idroclorotiazide. In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Somministrazione concomitante che richiede cautela

Altri agenti antipertensivi

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

Amine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

È 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.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi 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/idroclorotiazide 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

Duplice 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 sconsigliato

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio

Se si ritiene che l'associazione di valsartan con un farmaco che influisce sui livelli di potassio sia necessaria, si raccomanda di controllare i livelli ematici di 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

Nell'ambito di studi di interazione farmacologica con valsartan, non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative tra valsartan e una qualsiasi delle seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di valsartan/idroclorotiazide (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative a idroclorotiazide

Somministrazione concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico di 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).

Prodotti medicinali che possono indurre torsioni di punta

A causa del rischio di ipopotassiemia, 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 medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, etc. Si consiglia cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Glicosidi digitalici

Ipotassiemia 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 incrementare 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.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina):

I diuretici tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adattare il dosaggio

del farmaco antidiabetico.

La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'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 usati per il trattamento della gotta (probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)

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

Farmaci 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

I tiazidici, 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.

Farmaci citotossici

I tiazidici, 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)

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

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe determinare un aumento del rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, barbiturici e narcotici

L'uso concomitante dei diuretici tiazidici con 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 Fertilità, 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. Non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio connesso agli inibitori recettoriali dell'Angiotensina II (AIIRAs), tuttavia la possibilità che esistano rischi simili per questa classe di farmaci non può essere esclusa. 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 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, iperpotassiemia) (vedere anche paragrafo 5.3).

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

I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere anche 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 umano. Non è quindi raccomandato l'uso di valsartan/idroclorotiazide 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 condotti studi su valsartan/idroclorotiazide relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, deve essere tenuto presente che si possono occasionalmente manifestare vertigini o affaticamento.

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.

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza, iniziando dai più comuni, secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza degli effetti indesiderati 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
Non nota Effusione coroidale

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 della funzionalità 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, ipopotassiemia, 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/idroclorotiazide, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di post marketing.

Tabella 2. Frequenza degli effetti indesiderati 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 Vertigini

Patologie vascolari

Non nota Vasculite

Patologie gastrointestinali

Non comune	Dolore addominale
------------	-------------------

Patologie epatobiliari

Non nota	Aumento dei valori di funzionalità epatica
----------	--------------------------------------------

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota	Angioedema, dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito
----------	----------------------------------------------------------

Patologie renali e urinarie

Non nota	Insufficienza renale
----------	----------------------

Tabella 3. Frequenza degli effetti indesiderati con idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata ampiamente prescritta per molti anni, spesso a dosi più elevate di quelle somministrate con valsartan/idroclorotiazide. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide:

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non nota	cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
----------	--------------------------------------------------------------------------------------

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro	Trombocitopenia, talvolta associata a 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	Ipotassiemia, 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

Patologie cardiache

Raro	Aritmie cardiache
------	-------------------

Patologie vascolari

Comune	Ipotensione posturale
--------	-----------------------

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro	Distress respiratorio, tra cui polmonite ed edema polmonare
------------	-------------------------------------------------------------

Patologie gastrointestinali

Comune	Mancanza di appetito, leggera nausea 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 Fotosensibilizzazione
Molto raro Vasculite necrotizzante e necrolisi 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

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 con valsartan potrebbe causare una marcata ipotensione con conseguente depressione del 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

Valbacom 80 mg/12.5 mg compresse rivestite con film

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, controllato verso placebo 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 ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (64%) rispetto al placebo (29%) e a idroclorotiazide (41%).

Valbacomp 160 mg/12.5 mg compresse rivestite con film

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, controllato verso placebo 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 ≥ 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%).

Valbacomp 160 mg/25 mg compresse rivestite con film

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 sia con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (14.6/11.9 mmHg) che con l'associazione 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, controllato verso placebo 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 ≥ 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 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 uno specifico antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II.

L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT₁ attuato dal valsartan, può stimolare i recettori AT₂ non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT₁. Il valsartan non esplica nessuna attività agonista parziale a livello del recettore AT₁ ed ha un'affinità molto maggiore per il recettore AT₁ (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT₂. Il valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Il 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. Nelle sperimentazioni cliniche in cui il valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ($p < 0.05$) inferiore nei pazienti trattati con il 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 il trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con il 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. Un'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 indesiderati.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria il valsartan ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (EUA) con valsartan (80-160 mg/die) vs. amlodipina (5-10 mg/die), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'EUA è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; 95% IC: da -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% IC: da -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante 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 (EUA) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/die) 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'EUA in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'EUA si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95% IC: da 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95% IC: da 31% a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'EUA nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

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 ≥ 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. Le cinetiche di valsartan non vengono influenzate 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). 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

Pazienti anziani

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

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 valsartan/idroclorotiazide non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) di 30-70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave insufficienza renale (VFG <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.

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 (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). 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. Queste dosi nel ratto 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, 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/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:

Lattosio monoidrato
Cellulosa, polverizzata
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Macrogol 8000
Talco

Valbacomp 80 mg/12.5 mg compresse rivestite con film

Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)

Valbacomp 160 mg/12.5 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E 172)

Valbacomp 160 mg/25 mg compresse rivestite con film

Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC alluminio.

Confezioni da 10, 14, 28, 30, 56 e 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 10 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757015
80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 14 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757027
80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 28 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757039
80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757041
80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 56 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757066
80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 98 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757078
160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 10 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757092
160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 14 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757104
160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 28 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757116
160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757128
160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 56 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757142
160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 98 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757155
160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 10 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757179
160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 14 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757181
160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 28 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757193
160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757205
160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 56 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757229
160 mg/25 mg compresse rivestite con film, 98 cpr blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757231

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 Agosto 2011 / 12 Maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

11. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VALBACOMP 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
VALBACOMP 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

12. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Valbacomp 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa contiene 320 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 132.83 mg di lattosio monoidrato.

Valbacomp 320 mg/25 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 132.83 mg di lattosio monoidrato.

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

13. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Valbacomp 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Compresse oblunghe, biconvesse, rivestite con film, di colore rosa.

Valbacomp 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compresse oblunghe, biconvesse, rivestite con film, di colore giallo.

Le compresse rivestite con film non devono essere suddivise.

14. INFORMAZIONI CLINICHE

14.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

La combinazione in dose fissa di Valbacomp trova indicazione in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli.

14.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose consigliata di Valbacomp è di 1 compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione dei singoli componenti. In ogni 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.

Quando clinicamente indicato, si consideri il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa in quei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli, a condizione di seguire la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

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

L'effetto antipertensivo si mantiene sostanzialmente per 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.

Valbacomp 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

Se dopo 8 settimane di trattamento con Valbacomp 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 paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Modo di somministrazione

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare (VFG) ≥ 30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, Valbacomp è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (VFG < 30 ml/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Diabete mellito

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

Compromissione epatica

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, Valbacomp è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica o con cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani

Negli anziani non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio.

Popolazione pediatrica

Non si raccomanda l'impiego di Valbacomp nei bambini con meno di 18 anni non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia.

14.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, 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).
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Ipotassiemia refrattaria, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di Valbacomp con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

14.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso contemporaneo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) è sconsigliato.

I livelli di potassio devono essere opportunamente monitorati.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipotassiemia. 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 nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.

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, quali coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con valsartan/idroclorotiazide. Bisogna correggere la deplezione salina e/o idrica prima del trattamento con valsartan/idroclorotiazide.

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 esempio, 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, raramente, ad 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 valsartan/idroclorotiazide 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/idroclorotiazide possa essere associata ad un peggioramento della funzionalità renale. Valsartan/idroclorotiazide non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con valsartan/idroclorotiazide in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri vasodilatatori, si richiede particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica e mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione 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/idroclorotiazide è utilizzato in pazienti con insufficienza renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico.

L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Trapianto di rene

A tutt'oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego di valsartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, valsartan/idroclorotiazide 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 gonfiore 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 valsartan/idroclorotiazide deve essere interrotto immediatamente e non deve essere più ripreso (vedere paragrafo 4.8).

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 adattare il dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemici orali.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

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 (AIIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza.

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

In generale

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.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata con una reazione idiosincratca, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta 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 settimane 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.

Duplici 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 duplici 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 duplici 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).

Questo medicinale contiene lattosio

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

14.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante sconsigliato

Litio

Durante la 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 dai tiazidici, il rischio di tossicità da litio può presumibilmente essere ulteriormente aumentato con l'uso di valsartan/idroclorotiazide. In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Somministrazione concomitante che richiede cautela

Altri agenti antipertensivi

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

Amine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

È 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.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi 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/idroclorotiazide 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

Duplici 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 sconsigliato

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio

Se si ritiene che l'associazione di valsartan con un farmaco che influisce sui livelli di potassio sia necessaria, si raccomanda di controllare i livelli ematici di 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

Nell'ambito di studi di interazione farmacologica con valsartan, non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative tra valsartan e una qualsiasi delle seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di valsartan/idroclorotiazide (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative a idroclorotiazide

Somministrazione concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico di 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).

Prodotti medicinali che possono indurre torsioni di punta

A causa del rischio di ipopotassiemia, 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 medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, etc. Si consiglia cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Glicosidi digitalici

Ipopotassiemia 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 incrementare 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.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina):

I diuretici tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adattare il dosaggio del farmaco antidiabetico.

La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'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 usati per il trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)

Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei farmaci uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Potrebbe 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.

Farmaci 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

I tiazidici, 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 sfalsando 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.

Farmaci citotossici

I tiazidici, 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)

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

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe determinare un aumento del rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, barbiturici e narcotici

L'uso concomitante dei diuretici tiazidici con 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.

14.6 Fertilità, 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. Non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio connesso agli inibitori recettoriali dell'Angiotensina II (AIIRAs), tuttavia la possibilità che esistano rischi simili per questa classe di farmaci non può essere esclusa. 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 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, iperpotassiemia) (vedere anche paragrafo 5.3).

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

I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere anche 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 umano. Non è quindi raccomandato l'uso di valsartan/idroclorotiazide 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.

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

Non sono stati condotti studi su valsartan/idroclorotiazide relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, deve essere tenuto presente che si possono occasionalmente manifestare vertigini o affaticamento.

14.8 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.

Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza, iniziando dai più comuni, secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza degli effetti indesiderati 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
Non nota	Effusione coroidale
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 della funzionalità 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, ipopotassiemia, iponatriemia, aumento dell'azoto ureico ematico, neutropenia
<u>Ulteriori informazioni sui singoli componenti</u>	
Le reazioni avverse già riportate per ciascuno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche per valsartan/idroclorotiazide, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di post marketing.	
<u>Tabella 2. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan</u>	
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	Vertigini
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	

Non nota Aumento dei valori di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota Angioedema, dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito

Patologie renali e urinarie

Non nota Insufficienza renale

Tabella 3. Frequenza degli effetti indesiderati con idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata ampiamente prescritta per molti anni, spesso a dosi più elevate di quelle somministrate con valsartan/idroclorotiazide. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide:

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non nota cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro Trombocitopenia, talvolta associata a 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 Ipotassiemia, 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

Patologie cardiache

Raro Aritmie cardiache

Patologie vascolari

Comune Ipotensione posturale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro Distress respiratorio, tra cui polmonite ed edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune Mancanza di appetito, leggera nausea 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	Fotosensibilizzazione
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
--------	-----------

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>.

14.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan potrebbe causare una marcata ipotensione con conseguente depressione del 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.

15. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

15.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Valsartan/idroclorotiazide

Valbacomp 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

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 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 da 320/12,5 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 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo 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 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%) e alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12.5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

Valbacom 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

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 da 320/12.5 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 320/25 mg (75%) e 320/12.5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo 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 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%) e alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12.5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide si è verificata una riduzione del potassio sierico dose-dipendente. La riduzione del potassio sierico si è verificata più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto 25 mg di idroclorotiazide, rispetto a quelli che ne hanno ricevuto 12,5 mg. Negli studi clinici controllati con valsartan/idroclorotiazide l'effetto 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 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 dal valsartan, può stimolare i recettori AT₂ non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT₁. Il valsartan non esplica nessuna attività agonista parziale a livello del recettore AT₁ ed ha un'affinità molto maggiore per il recettore AT₁ (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT₂. Il valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Il 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. Nelle sperimentazioni cliniche in cui il valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ($p < 0.05$) inferiore nei pazienti trattati con il 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 il trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con il 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. Un'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 indesiderati.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria il valsartan ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (EUA) con valsartan (80-160 mg/die) vs. amlodipina (5-10 mg/die), 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'EUA è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% ($-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$; 95% IC: da $-40,4$ a $-19,1$) con valsartan e di circa il 3% ($-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$; 95% IC: da $-5,6$ 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 (EUA) 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/die) 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'EUA in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'EUA si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95% IC: da 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95% IC: da 31% a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'EUA nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

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 ≥ 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).

15.2 Proprietà farmacocinetiche

Valsartan/idroclorotiazide

La disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide viene ridotta del 30% circa in caso di somministrazione contemporanea con valsartan. Le cinetiche di valsartan non vengono influenzate 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 multi esponenziale ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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). 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

Pazienti anziani

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

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 valsartan/idroclorotiazide non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) di 30-70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave insufficienza renale (VFG <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.

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.

15.3 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/m². Nella scimmia queste dosi rappresentano rispettivamente 0,3 e 1,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide ed un paziente di 60 kg).

Alte dosi dell'associazione valsartan/idroclorotiazide hanno provocato una riduzione degli indici delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito, da 100 + 31 mg/kg/die 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). 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. Queste dosi nel ratto 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, 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/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.

16. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

16.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Lattosio monoidrato
Cellulosa, polverizzata
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Macrogol 8000
Talco

Valbacomp 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

Valbacomp 320 mg/25 mg compresse rivestite con film
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

16.2 Incompatibilità

Non pertinente.

16.3 Periodo di validità

3 anni.

16.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

16.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC alluminio.

Confezioni da 7, 10, 28, 30, 56 e 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

16.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

17. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757243
320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757256
320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757268
320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757270
320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757282
320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757294
320 mg/25 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757306
320 mg/25 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757318
320 mg/25 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757320
320 mg/25 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757332
320 mg/25 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757344
320 mg/25 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 040757357

19. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6 Giugno 2012 / 12 Maggio 2015

20. DATA DI REVISIONE DEL TESTO