

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 80 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Ogni compressa contiene 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Ogni compressa contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film di Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg contiene 29,72 mg di lattosio monoidrato, e 0,25 mg di lecitina (contiene olio di soia).

Ogni compressa rivestita con film di Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg contiene 71,94 mg di lattosio monoidrato, 0,50 mg di lecitina (contiene olio di soia) e 0,56 mg di Giallo tramonto FCF (E110).

Ogni compressa rivestita con film di Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg contiene 59,44 mg di lattosio monoidrato e 0,50 mg di lecitina (contiene olio di soia).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg: compresse di colore rosa, di forma ovale e biconvessa, rivestite con film, 11 x 5,8 mm, con il contrassegno "V" da un lato e "H" dall'altro.

Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg: compresse di colore rosso, di forma ovale e biconvessa, rivestite con film, 15 x 6 mm, con il contrassegno "V" da un lato e "H" dall'altro.

Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg: compresse di colore arancione, di forma ovale e biconvessa, rivestite con film, 15 x 6 mm, con il contrassegno "V" da un lato e "H" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

La terapia di associazione a dosaggio fisso con Valsartan e Idroclorotiazide Almus è indicata in pazienti nei quali la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da valsartan o idroclorotiazide in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg, Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg e Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg è una compressa rivestita con film al giorno. Si raccomanda la titolazione della dose delle singole

componenti. In ogni caso, si dovrà attuare la titolazione delle singole componenti alla dose successiva per ridurre il rischio di ipotensione e di altri eventi avversi.

Se clinicamente appropriato, può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da valsartan o idroclorotiazide in monoterapia, a condizione che ci si attenga alla titolazione di dose raccomandata per le singole componenti.

Dopo l'avvio della terapia occorre valutare la risposta clinica a Valsartan e Idroclorotiazide Almus e, qualora la pressione arteriosa risultasse ancora non controllata, la dose potrà essere aumentata, portando la dose di una delle due componenti a un massimo di 320 mg/25 mg di Valsartan e Idroclorotiazide Almus.

L'effetto antipertensivo è evidente in modo consistente entro 2 settimane. Nella maggior parte dei pazienti, gli effetti massimi si osservano nell'arco di 4 settimane. Tuttavia, in alcuni pazienti, possono essere necessarie 4-6 settimane di trattamento. Ciò deve essere tenuto in considerazione durante la titolazione della dose.

Modo di somministrazione

Valsartan e Idroclorotiazide Almus può essere assunto con o senza cibo e deve essere somministrato con un bicchiere d'acqua.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale

Non è richiesta correzione della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). A causa della componente idroclorotiazide, Valsartan e Idroclorotiazide Almus è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

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

Anziani

Non è necessario attuare alcuna correzione del dosaggio nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, altri medicinali derivati della sulfonamide, olio di soia, olio di arachidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave insufficienza epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Ipotassiemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di Valsartan e Idroclorotiazide Almus con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $GFR < 60$ ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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).

Variazioni degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso concomitante con integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o altri farmaci che potrebbero portare a un incremento dei livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. Deve essere intrapreso il monitoraggio di potassio dove opportuno.

Idroclorotiazide

È stata riferita ipokaliemia durante il trattamento con i diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide. Si raccomanda un frequente monitoraggio del livello sierico di potassio.

Il trattamento con i diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, è stato associato a iponatremia e alcalosi ipocloremica. I diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando ipomagnesemia. L'escrezione di calcio viene diminuita dai diuretici tiazidici. Questo può indurre ipercalcemia.

Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, è raccomandato un controllo periodico, ad intervalli adeguati, degli elettroliti sierici.

Pazienti con deplezione di volume e/o del sodio

I pazienti trattati con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare segni clinici o squilibri di fluidi o elettroliti.

In pazienti con grave deplezione di volume e/o del sodio, come quelli trattati con dosaggi elevati di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Valsartan e Idroclorotiazide Almus. La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Valsartan e Idroclorotiazide Almus.

Pazienti con insufficienza cardiaca cronica o altre patologie che stimolano il sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, a insufficienza renale acuta. L'uso di Valsartan e Idroclorotiazide Almus in pazienti con insufficienza cardiaca cronica non è consolidato.

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

Dupliche 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 dupliche 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 dupliche 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.

Stenosi dell'arteria renale

Valsartan e Idroclorotiazide Almus non deve essere usato per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi arteriosa in presenza di un solo rene, poiché potrebbe causare incrementi dell'urea ematica e della creatinina sierica in alcuni pazienti.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan e Idroclorotiazide Almus poiché il loro sistema renina-angiotensina non viene attivato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, è opportuno osservare la debita cautela nei pazienti che presentano stenosi aortica o mitralica, oppure cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM, *Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy*).

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con insufficienza renale e un valore della clearance della creatinina ≥ 30 ml/min non è richiesta alcuna correzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico, dei livelli di creatinina e acido urico quando Valsartan e Idroclorotiazide Almus viene somministrato a pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Trapianto di rene

Non esistono esperienze sull'uso sicuro di valsartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti a recente trapianto renale.

Compromissione della funzionalità epatica

Valsartan e Idroclorotiazide Almus deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Lupus eritematoso sistemico

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, hanno mostrato di riattivare o attivare il lupus eritematoso sistemico. Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono alterare la tolleranza al glucosio e innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi e acido urico. Nei pazienti diabetici potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemici orali.

I tiazidici potrebbero ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un lieve rialzo intermittente della calcemia in assenza di disordini noti del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può indicare un sottostante iperparatiroidismo. I tiazidici devono essere interrotti prima dell'esecuzione di analisi per verificare la funzione delle paratiroidi.

Fotosensibilità

Con l'uso di diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni da fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione da fotosensibilizzazione, si raccomanda di interrompere la terapia. Se si ritiene necessario riprendere il trattamento, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o a quelli UVA artificiali.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Salvo nei casi in cui la prosecuzione della terapia con AIIRA sia ritenuta essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a un trattamento antiipertensivo alternativo che presenti un profilo di sicurezza ben definito per l'uso in gravidanza. 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).

Generale

Occorre prestare cautela con i pazienti che hanno mostrato una precedente ipersensibilità ad altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità sono più probabili in pazienti con allergie e asma.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e, in genere, insorgono entro poche ore sino a settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del medicinale il più rapidamente possibile. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi, malassorbimento di glucosio-galattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Lecitina

Questo medicinale non deve essere usato nei pazienti con ipersensibilità alle arachidi e alla soia.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Colorante Giallo tramonto FCF (E110)

Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film contiene anche Giallo tramonto FCF (E110), che può causare reazioni di ipersensibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni correlate sia a valsartan sia a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

È stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo viene somministrato in concomitanza con ACE-inibitori e un tiazidico, inclusa l'idroclorotiazide. A causa della mancanza di esperienza sull'uso contemporaneo di valsartan e litio, questa associazione non è raccomandata. In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Situazioni di utilizzo concomitante che richiedono cautela

Altri agenti antipertensivi

Valsartan e Idroclorotiazide Almus può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (quali ACE-inibitori, betabloccanti, bloccanti dei canali del calcio).

Ammine pressorie (p.es. noradrenalina, adrenalina)

Possibile riduzione della risposta alle ammine pressorie, sebbene insufficiente a precluderne l'uso.

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

I FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II sia dell'idroclorotiazide se somministrati in concomitanza. Inoltre, l'uso concomitante di Valsartan e Idroclorotiazide Almus e FANS potrebbe determinare un peggioramento della funzionalità renale e un aumento del potassio sierico. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità renale all'inizio del trattamento, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

Interazioni correlate a valsartan

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

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio e altri medicinali in grado di aumentare i livelli sierici di potassio

Se si ritiene necessaria la somministrazione di un medicinale che influenza i livelli di potassio in associazione a valsartan, si consiglia il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.

Nessuna interazione

Negli studi di interazione farmacologica condotti con valsartan non sono state rilevate interazioni clinicamente significative con valsartan e una qualsiasi delle seguenti sostanze: cimetidina, warfarina, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina potrebbero interagire con il componente idroclorotiazide di Valsartan e Idroclorotiazide Almus (vedere "Interazioni correlate a idroclorotiazide").

Interazioni correlate a idroclorotiazide

Situazioni di utilizzo concomitante che richiedono cautela

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

Se questi prodotti medicinali sono prescritti con la combinazione idroclorotiazide-valsartan è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. Questi prodotti medicinali potrebbero aumentare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti medicinali che potrebbero causare torsioni di punta

- Antiaritmici di classe Ia (p.es. chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (p.es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- Alcuni antipsicotici (p.es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (p.es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina e.v., alofantrina, ketanserin, mizolastin, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina IV).

A causa del rischio di ipokaliemia, idroclorotiazide deve essere somministrato con cautela quando associato a prodotti medicinali che possono causare torsioni di punta.

Glicosidi digitalici

L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia indotte dai tiazidici possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

Sali di calcio e vitamina D

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

Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina)

Il trattamento con un tiazidico può influire sulla tolleranza al glucosio. Può essere necessaria una correzione posologica dell'antidiabetico.

La metformina deve essere utilizzata con cautela in considerazione del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza della funzionalità renale legata all'idroclorotiazide.

Beta-bloccanti e diazossido

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, con beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

Farmaci utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfonpirazone e allopurinolo)

Poiché l'idroclorotiazide può aumentare il livello sierico di acido urico, può essere necessaria una correzione della dose dei farmaci uricosurici. Può essere necessario aumentare la dose di probenecid o sulfonpirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Agenti anticolinergici (p.es. atropina, biperiden)

La biodisponibilità dei diuretici tiazidici può essere aumentata da agenti anticolinergici, in apparenza a causa della riduzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico.

Amantidina

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di effetti indesiderati da amantidina.

Colestiramina e resine di colestipolo

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

Agenti citotossici (p.es. ciclofosfamide, metotressato)

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale di farmaci citotossici e potenziarne gli effetti mielosoppressivi.

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina)

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'effetto dei derivati del curaro.

Ciclosporina

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

Alcol, anestetici e sedativi

Può verificarsi un peggioramento dell'ipotensione ortostatica.

Metildopa

Si sono verificati casi isolati di anemia emolitica in pazienti trattati in concomitanza con metildopa e idroclorotiazide.

Carbamazepina

I pazienti che assumono idroclorotiazide in concomitanza con carbamazepina possono sviluppare iponatriemia. Pertanto, questi pazienti devono essere avvertiti della possibilità di reazioni iponatremiche e devono essere monitorati conseguentemente.

Mezzi di contrasto iodurati

In caso di disidratazione indotta da diuretici, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate del prodotto iodurato. Prima della somministrazione i pazienti devono essere reidratati.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Valsartan

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

Le evidenze epidemiologiche emerse sul rischio teratogeno conseguente a esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; non può tuttavia essere escluso un piccolo aumento del rischio. Anche se non esistono dati epidemiologici controllati sul rischio associato agli inibitori del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), questa classe di farmaci potrebbe determinare rischi analoghi. Salvo nei casi in cui la prosecuzione della terapia con AIIRA sia ritenuta essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a un trattamento antiipertensivo alternativo che presenti un profilo di sicurezza ben definito per l'uso in gravidanza. In presenza di una diagnosi di gravidanza il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se opportuno, si deve istituire una terapia alternativa. È noto che l'esposizione alla terapia con AIIRA nel corso del secondo e del terzo trimestre induce fetotossicità nell'uomo (riduzione

della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3).

In caso di esposizione a un AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda una valutazione ecografica della funzionalità renale e del cranio.

I neonati nati da madri che hanno assunto AIIRA devono essere posti sotto stretta osservazione per rilevare un'eventuale ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

Esiste una limitata esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente nel corso del primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre potrebbe compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti sul feto e sul neonato, quali ittero, disordini dell'equilibrio degli elettroliti e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per trattare l'ipertensione essenziale in donne gravide, salvo nelle rare situazioni in cui non si possa utilizzare alcun trattamento alternativo.

Allattamento al seno

Non sono disponibili informazioni sull'uso di valsartan durante l'allattamento al seno. L'idroclorotiazide è escreta nel latte materno umano. L'uso di Valsartan e Idroclorotiazide Almus durante l'allattamento non è pertanto raccomandato. Durante l'allattamento al seno sono da preferirsi trattamenti alternativi, con un profilo di sicurezza meglio accertato, soprattutto in caso di neonati o prematuri.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Valsartan e Idroclorotiazide Almus sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari è opportuno ricordare che possono occasionalmente manifestarsi capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportate, per classe sistemico-organica, le reazioni avverse riferite negli studi clinici e i risultati di laboratorio che si sono associate più di frequente alla combinazione valsartan più idroclorotiazide rispetto al placebo, e le singole segnalazioni post-commercializzazione. Durante il trattamento con valsartan/idroclorotiazide potrebbero verificarsi reazioni avverse note di ciascuna componente, che non sono però state osservate negli studi clinici.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di frequenza, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse associate a 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 sfocata

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

Malattie 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

Aumento dell'acido urico sierico, aumento della bilirubina e della creatinina sieriche, ipokaliemia, iponatriemia, aumento dell'azoto ureico nel sangue, neutropenia

Informazioni aggiuntive sulle singole componenti:

Le reazioni avverse riportate precedentemente con una delle due componenti dell'associazione potrebbero anche essere potenziali effetti indesiderati di Valsartan e Idroclorotiazide Almus, anche se non osservati negli studi clinici o durante la farmacovigilanza.

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

Non nota

Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota

Altre reazioni di ipersensibilità/allergiche, compresa la 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, rash, prurito

Patologie renali e urinarie

Non nota

Insufficienza renale

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse associate a idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è ampiamente prescritta da molti anni, spesso a dosi più elevate rispetto a quella somministrata con Valsartan e Idroclorotiazide Almus. In pazienti sottoposti alla monoterapia con diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, sono state riferite le seguenti reazioni avverse:

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
Molto raro
Trombocitopenia talvolta con porpora
Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, mielodepressione

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro
Reazioni di ipersensibilità

Disturbi psichiatrici

Raro
Depressione, disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso

Raro
Cefalea

Patologie dell'occhio

Non nota
Effusione coroidale

Patologie cardiache

Raro
Aritmie cardiache

Patologie vascolari

Comune
Ipotensione posturale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro
Distress respiratorio, inclusi polmonite ed edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Comuni
Raro
Molto raro
Perdita di appetito, lieve nausea e vomito
Costipazione, disturbi gastrointestinali
Pancreatite

Patologie epatobiliari

Raro
Colestasi intraepatica o itterizia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune
Raro
Molto raro
Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Fotosensibilizzazione
Vascolite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica, reazioni di tipo lupus eritematoso cutaneo, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo

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).

Popolazione pediatrica

L'effetto antipertensivo di valsartan è stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, (ciascuno seguito da un periodo di estensione o studio) ed uno studio in aperto. Questi studi

includevano 711 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e meno di 18 anni con o senza Malattia Renale Cronica (MRC), di cui 560 pazienti hanno ricevuto valsartan. Con l'eccezione di isolati disturbi gastrointestinali (come ad esempio dolore addominale, nausea, vomito) e capogiri, non sono state identificate differenze rilevanti in termini di tipo, frequenza e gravità delle reazioni avverse tra il profilo di sicurezza dei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e meno di 18 anni e il profilo di sicurezza rilevato in precedenza nei pazienti adulti.

È stata condotta un'analisi aggregata su 560 pazienti pediatrici ipertesi (di età compresa tra 6 e 17 anni) trattati con valsartan in monoterapia [n = 483] o terapia combinata con antipertensivi comprendente valsartan [n = 77]. Su 560 pazienti, 85 (15,2%) presentavano MRC (VGF basale <90 ml/min/1,73 m²). Complessivamente, 45 pazienti (8,0%) hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Nel complesso 111 pazienti (19,8%) hanno manifestato una reazione avversa al farmaco (ADR), di cui cefalea (5,4%), capogiro (2,3%) e iperkaliemia (2,3%) sono state le più frequenti. Nei pazienti con MRC, le reazioni avverse più frequenti sono state iperkaliemia (12,9%), cefalea (7,1%), aumento della creatinina ematica (5,9%) e ipotensione (4,7%). Nei pazienti senza MRC, le reazioni avverse più frequenti sono state cefalea (5,1%) e capogiri (2,7%). Le reazioni avverse sono state osservate più frequentemente in pazienti in trattamento con valsartan in associazione con altri farmaci antipertensivi rispetto valsartan da solo.

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/en/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan potrebbe determinare una marcata ipotensione, che a sua volta potrebbe causare una riduzione del livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. Potrebbero inoltre verificarsi i seguenti segni e sintomi in conseguenza al sovradosaggio del componente idroclorotiazide: nausea, sonnolenza, ipovolemia e disturbi degli elettroliti associati ad aritmie cardiache e spasmi muscolari.

Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi. Deve essere data priorità alla stabilizzazione del sistema circolatorio.

Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e supplementazione di volume.

Valsartan non può essere eliminato mediante emodialisi a causa del suo forte legame plasmatico, mentre è possibile ottenere la clearance dell'idroclorotiazide mediante dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti del recettore dell'angiotensina II e diuretici, valsartan e diuretici, codice ATC: C09D A03.

Valsartan/idroclorotiazide

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo, condotto in pazienti non adeguatamente controllati con idroclorotiazide 12,5 mg, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) e idroclorotiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a 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, con controllo attivo, condotto in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 80 mg, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) rispetto a valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) e valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (51%) rispetto a valsartan 80 mg (36%) e valsartan 160 mg (37%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a disegno fattoriale, che ha confrontato diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide con i rispettivi singoli componenti, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) rispetto a placebo (1,9/4,1 mmHg) e sia idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) sia valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (64%) rispetto a placebo (29%) e idroclorotiazide (41%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo, condotto in pazienti non adeguatamente controllati con idroclorotiazide 12,5 mg, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate 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 pressione sistolica \geq 20 mmHg o riduzione della pressione diastolica \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (50%) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (25%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo, condotto in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 160 mg, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate 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 delle riduzioni dei valori pressori osservata tra le dosi 160/25 mg e 160/12,5 mg ha raggiunto la significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a disegno fattoriale, che ha confrontato diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide con i rispettivi singoli componenti, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate 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: idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan

160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) e alle rispettive monoterapie, per es., idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%), e valsartan 160 mg (59%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo, condotto in pazienti non adeguatamente controllati con idroclorotiazide 12,5 mg, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate 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 pressione sistolica \geq 20 mmHg o riduzione della pressione diastolica \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (50%) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (25%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo, condotto in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 160 mg, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate 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 delle riduzioni dei valori pressori osservata tra le dosi 160/25 mg e 160/12,5 mg ha raggiunto la significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a disegno fattoriale, che ha confrontato diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide con i rispettivi singoli componenti, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate 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, per es., idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica < 90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) e alle rispettive monoterapie, per es., idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%), e valsartan 160 mg (59%).

Riduzioni dose-dipendenti del potassio sierico sono state osservate in studi clinici controllati condotti sull'associazione valsartan/idroclorotiazide. La riduzione del potassio sierico si è verificata più frequentemente nei pazienti trattati con 25 mg di idroclorotiazide rispetto a quelli trattati con 12,5 mg di idroclorotiazide. In studi clinici controllati con valsartan/idroclorotiazide l'effetto di riduzione del potassio determinato dall'idroclorotiazide è risultato attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio determinato da valsartan.

Gli effetti benefici di valsartan in associazione a idroclorotiazide sulla mortalità cardiovascolare e morbilità non sono al momento noti.

Studi epidemiologici hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

Valsartan

Il valsartan è un antagonista specifico dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT1, responsabile degli effetti noti 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 che sembrano controbilanciare l'effetto dei recettori AT1. Valsartan non esplica nessuna attività agonista parziale a livello del recettore AT1 e ha un'affinità molto maggiore per il recettore AT1 (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT2. Non è noto se valsartan si leghi a o blocchi altri recettori ormonali o canali ionici importanti 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 sono stati osservati effetti sull'ACE e nessun potenziamento di bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dell'angiotensina II siano associati a tosse. Nelle sperimentazioni cliniche in cui il valsartan è stato confrontato con un ACE-inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata notevolmente ($p < 0,05$) inferiore nei pazienti trattati con il valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE-inibitore (rispettivamente 2,6% vs. 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con anamnesi di tosse secca durante il trattamento con un ACE-inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con il valsartan e il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno manifestato tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE-inibitore ($p < 0,05$).

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione 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 manifesta entro 2 ore e il picco di riduzione della pressione arteriosa viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, la riduzione massima della pressione arteriosa, con qualsiasi dose, viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane e si mantiene nel corso del trattamento a lungo termine. Un'ulteriore riduzione significativa della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di valsartan non è stata associata a rebound dell'ipertensione, né ad altri eventi avversi clinici.

In pazienti ipertesi affetti da diabete di tipo 2 e microalbuminuria valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria dell'albumina. Lo studio MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*, ossia riduzione della microalbuminuria con valsartan ha valutato la riduzione dell'escrezione dell'albumina urinaria (UAE, *Urinary Albumin Excretion*) associata a valsartan (80-160 mg/od) versus amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni, 265 uomini) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzione renale preservata (creatinina ematica < 120 µmol/l). A 24 settimane la UAE è risultata ridotta ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; IC 95%: da -40,4 a -19,1) con valsartan e del 3% circa (-1,7 µg/min; IC 95%: da -5,6 a 14,9) con amlodipina, nonostante siano stati rilevati tassi analoghi di riduzione pressoria nei due gruppi. Lo studio DROP (*Diovan Reduction of Proteinuria*, ossia riduzione della proteinuria con Diovan) ha analizzato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre la UAE in 391 pazienti ipertesi (pressione arteriosa = 150/88 mmHg) affetti da diabete di tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzione renale preservata (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati nel ricevere una di 3 diverse dosi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e trattati per 30 settimane. Scopo dello studio era determinare la dose ottimale di valsartan nel ridurre la UAE in pazienti ipertesi affetti da diabete di tipo 2. A 30 settimane la percentuale di variazione del valore UAE risultava significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (IC 95%: dal 22 al 47%) e del 44% con valsartan 320 mg (IC 95%: dal 31 al 54%). È stato concluso che 160-320 mg di valsartan determinano riduzioni clinicamente rilevanti del valore UAE in pazienti ipertesi affetti da 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. VANEPHRON-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.

In un terzo studio clinico in aperto condotto su 150 pazienti pediatriche ipertesi di età compresa tra 6 e 17 anni, i pazienti eleggibili (con pressione sistolica $\geq 95^{\circ}$ percentile per età, sesso ed altezza) hanno ricevuto valsartan per 18 mesi per valutare sicurezza e tollerabilità. Dei 150 pazienti che hanno partecipato a questo studio, 41 pazienti hanno ricevuto anche un trattamento antipertensivo concomitante. I pazienti hanno ricevuto dosi diverse in base al loro peso, per l'inizio e il mantenimento del trattamento. I pazienti di peso da ≥ 18 a < 35 kg, da ≥ 35 a < 80 kg e da ≥ 80 a < 160 kg hanno ricevuto rispettivamente 40 mg, 80 mg e 160 mg e le dosi sono state aumentate rispettivamente a 80 mg, 160 mg e 320 mg dopo una settimana.

La metà dei pazienti arruolati (50,0%, n = 75) presentava MRC, di cui il 29,3% (44) dei pazienti con MRC allo stadio 2 (VFG 60 - 89 ml/min/1,73m²) o stadio 3 (VFG 30-59 ml/min/1.73m²).

Le riduzioni medie della pressione arteriosa sistolica sono state di 14,9 mmHg in tutti i pazienti (basale 133,5 mmHg), 18,4 mmHg in pazienti con MRC (basale 131,9 mmHg) e 11,5 mmHg in pazienti senza MRC (valore basale 135,1 mmHg). La percentuale di pazienti che ha raggiunto il controllo generale della PA (sia sistolica che diastolica $< 95^{\circ}$ percentile) era leggermente più alta nel gruppo con MRC (79,5%) rispetto al gruppo senza MRC (72,2%).

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. È stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario 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 di Cl⁻, influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: in modo diretto aumentando l'escrezione del sodio e del cloro in quantità quasi equivalenti, e in modo indiretto 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 e una diminuzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone viene mediato dall'angiotensina II, di modo che con la somministrazione concomitante di valsartan la

riduzione del potassio sierico sia meno pronunciata di quella osservata in trattamento di monoterapia con idroclorotiazide.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Valsartan/Idroclorotiazide

La disponibilità sistemica di idroclorotiazide è ridotta di circa il 30% se somministrato in concomitanza con valsartan. La cinetica del valsartan non viene notevolmente influenzata dalla somministrazione concomitante con idroclorotiazide. Questa interazione osservata non ha impatto sull'uso in associazione di valsartan e idroclorotiazide, in quanto gli studi clinici controllati hanno dimostrato un chiaro effetto antipertensivo, superiore a quello ottenuto con i singoli principi attivi somministrati in monoterapia, o con il placebo.

Valsartan

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale del solo valsartan, le concentrazioni plasmatiche di picco di valsartan si raggiungono nell'arco di 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. L'assunzione di cibo riduce l'esposizione (determinata in base alla AUC) al valsartan del 40% circa e le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) del 50% circa, sebbene le concentrazioni plasmatiche di valsartan 8 ore dopo la somministrazione siano analoghe nei gruppi che hanno assunto cibo e in quelli a digiuno. Tale riduzione della AUC non è, tuttavia, accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, e valsartan può pertanto essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario di valsartan dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, a indicazione del fatto che valsartan non si distribuisce nei tessuti in modo esteso. Valsartan si lega fortemente alle proteine sieriche (94–97%), soprattutto all'albumina sierica.

Biotrasformazione

Valsartan non subisce una biotrasformazione rilevante poiché solo il 20% circa della dose viene recuperato in forma di metaboliti. Un idrossi metabolita è stato identificato nel plasma a basse concentrazioni (inferiori al 10% della AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione

Valsartan mostra una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha} < 1$ ora e $t_{1/2\beta}$ circa 9 ore). Valsartan è eliminato principalmente nelle feci (circa l'83% della dose) e nelle urine (circa il 13%

della dose), soprattutto in forma di farmaco invariato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/ora e la sua clearance renale è di 0,62 l/ora (il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento

L'assorbimento dell'idroclorotiazide, dopo somministrazione orale, è rapido (t_{max} circa 2 ore), con caratteristiche di assorbimento simili sia per la formulazione in sospensione sia per le compresse. La biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 60–80% dopo somministrazione orale. La somministrazione concomitante con il cibo è risultata sia aumentare sia ridurre la disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide rispetto allo stato di digiuno. L'entità di tali effetti è limitata e di importanza clinica minima. L'aumento del valore medio di AUC è lineare e proporzionale alla dose nell'intervallo terapeutico. La somministrazione ripetuta non si associa a una variazione della cinetica dell'idroclorotiazide e la singola somministrazione giornaliera determina un accumulo minimo.

Distribuzione

La cinetica di distribuzione ed eliminazione ha generalmente mostrato un decadimento bi-esponenziale. Il volume di distribuzione apparente è di 4-8 l/kg.

L'idroclorotiazide circolante si lega alle proteine sieriche (40-70%), soprattutto all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula inoltre negli eritrociti a un livello di circa 1,8 volte rispetto al plasma.

Eliminazione

Per quanto concerne l'idroclorotiazide, più del 95% della dose assorbita viene escreta in forma di composto invariato nelle urine. La clearance renale è costituita da filtrazione passiva e secrezione attiva nei tubuli renali. L'emivita terminale è di 6-15 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

In alcuni soggetti anziani è stata osservata un'esposizione sistemica al 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 è ridotta negli anziani sia sani sia ipertesi, rispetto ai volontari giovani sani.

Compromissione della funzionalità renale

In caso di somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide Almus alle dosi raccomandate, non è richiesta una correzione della dose nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi a Valsartan e Idroclorotiazide Almus in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e in quelli sottoposti a dialisi. Il valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e non viene rimosso mediante la dialisi, mentre l'idroclorotiazide può essere eliminata con la dialisi.

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

Compromissione della funzionalità epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica da lieve (n = 6) a moderata (n = 5) l'esposizione a valsartan è risultata all'incirca raddoppiata rispetto ai volontari sani. Non sono disponibili dati sull'uso di valsartan nei pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.3). La patologia epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenziale tossicità dell'associazione valsartan/idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata in ratti e callitricidi in studi durati 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 nei callitricidi 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 nei ratti e 10 + 3 mg/kg/die nei callitricidi), 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, *Maximum Recommended Human Dose*) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². Queste dosi nei callitricidi rappresentano rispettivamente 0,3 e 1,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². (Questi calcoli si riferiscono a una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide per un paziente di 60 kg).

La somministrazione ad alte dosi dell'associazione valsartan + idroclorotiazide ha provocato una riduzione degli indici delle cellule rosse del sangue (eritrociti, emoglobina, ematocrito, da 100 + 31 mg/kg/die nel ratto e 30 + 9 mg/kg/die nei callitricidi). Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 3,0 e 12 volte la massima dose raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². Queste dosi nei callitricidi rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². (Questi calcoli si riferiscono a una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide per un paziente di 60 kg).

Nei callitricidi 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 nei callitricidi). Queste dosi nei callitricidi rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la massima dose raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². (Questi calcoli si riferiscono a una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide per un paziente di 60 kg).

Gli effetti sopra riportati sembrano dovuti agli effetti farmacologici 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 non sembrano avere alcuna rilevanza per l'uso di dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

L'associazione valsartan + idroclorotiazide non è stata esaminata in termini di 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 effetti mutageni, clastogeni o cancerogeni.

Nel ratto, dosi tossiche di valsartan (600 mg/kg/die) somministrate alla madre durante gli ultimi giorni di gestazione e allattamento hanno determinato tassi di sopravvivenza inferiori, riduzione del peso e ritardo nello sviluppo (distacco della conca auricolare e apertura del canale auricolare) della prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nel ratto (600 mg/kg/die) rappresentano circa 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli si riferiscono a una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg). Risultati analoghi sono stati osservati con l'associazione valsartan/idroclorotiazide nel ratto e nel coniglio. Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale (Segmento II) condotti con l'associazione valsartan/idroclorotiazide nel ratto e nel coniglio non sono emerse evidenze di teratogenicità; è stata però osservata fetotossicità associata alla tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Sodio croscarmellosa
Povidone K29-32
Talco
Stearato di magnesio
Silice colloidale anidra

Rivestimento con film

[80/12,5 mg compresse]
Alcol polivinilico
Talco
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Lecitina (contiene olio di soia) (E322)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido nero (E172)

[160/12,5 mg compresse]
Alcol polivinilico
Talco
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Lecitina (contiene olio di soia) (E322)
Ferro ossido rosso (E172)
Giallo tramonto FCF
Iacca di alluminio (E110)

[160/25 mg compresse]
Alcol polivinilico
Talco
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350

Lecitina (contiene olio di soia) (E322)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 30 mesi

Contenitore per compresse: 3 anni

Periodo di validità dopo l'apertura del contenitore per compresse: 100 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister:

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Contenitore per compresse:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC/Al:

7, 14, 28, 30, 56, 98 e 280 compresse.

Contenitori per compresse in PE con tappi in PE:

7, 14, 28, 30, 56, 98 and 280 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almus S.r.l. - Via Cesare 11/10 - 16121 Genova

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

"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208013

"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208025

"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208037

"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208049

"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208052

"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film " 98 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208064

"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208076

"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208088
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208090
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208102
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208114
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208126
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208138
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208140
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208153
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208165
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208177
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208189
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208191
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208203
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208215
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208227
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208239
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208241
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208254
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208266
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208278
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208280
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208292
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208304
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208316
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208328

"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208330
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208342
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc-Al - AIC 042208355
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208367
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208379
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208381
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208393
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208405
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208417
"Valsartan e Idroclorotiazide Almus 160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse in Contenitore Pe - AIC 042208429

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
25/09/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO