

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan e Idroclorotiazide Actavis 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Valsartan e Idroclorotiazide Actavis 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Valsartan e Idroclorotiazide Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis 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 Actavis 80 mg/12,5 mg, Valsartan e Idroclorotiazide Actavis 160 mg/12,5 mg e Valsartan e Idroclorotiazide Actavis 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 Actavis 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 Actavis.

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 4-8 settimane di trattamento. Ciò deve essere tenuto in considerazione durante la titolazione della dose.

Popolazioni speciali

Compromissione 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 Actavis è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (Clearance della creatinina < 30 mL/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan e aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (Clearance della creatinina < 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 compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata senza colestasi la dose di valsartan non deve superare 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, Valsartan e Idroclorotiazide Actavis è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica o con cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, 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 (paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
- Ipotassiemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (creatinina velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 mL/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Variazioni degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso concomitante con integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o altri agenti 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

E' 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 Actavis. La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Valsartan e Idroclorotiazide Actavis.

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

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando Valsartan e Idroclorotiazide Actavis viene assunto in associazione con un ACE-inibitore. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la tripla associazione di un ACE inibitore, un betabloccante e Valsartan e Idroclorotiazide Actavis non ha dimostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Questa associazione sembra aumentare il rischio di eventi avversi e non è pertanto raccomandata. Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e valsartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione del sangue.

È necessaria cautela quando si inizia una terapia in pazienti con insufficienza cardiaca. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente provoca una riduzione della pressione sanguigna, ma non è normalmente necessaria la sospensione della terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purché vengano seguite le istruzioni relative alla posologia (vedere paragrafo 4.2).

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 ACE inibitori è stato associato a oliguria e/o azotemia progressiva e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte. Poiché il valsartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis possa essere associato a un peggioramento della funzionalità renale.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca o post-infarto miocardico deve sempre essere valutata la funzionalità renale. L'uso di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis in pazienti con grave 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 Actavis possa essere associata a un peggioramento della funzionalità renale. Valsartan e Idroclorotiazide Actavis non deve essere usato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

Valsartan e Idroclorotiazide Actavis 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 tali pazienti.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan e Idroclorotiazide Actavis 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 renale

Nei pazienti con compromissione renale con 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 Actavis viene somministrato a pazienti con compromissione renale. L'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'Angiotensina (AIIRAs)- incluso valsartan – o di ACE inibitori con aliskiren è controindicato in pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina < 60 mL/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Trapianto di rene

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

Compromissione epatica

Valsartan e Idroclorotiazide Actavis deve essere somministrato con cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata senza colestasi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I diuretici tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o epatopatia progressiva, poiché minime alterazioni del bilancio idrico ed elettrolitico possono causare 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 e Idroclorotiazide Actavis deve essere interrotto immediatamente e Valsartan e Idroclorotiazide Actavis non deve essere più ri-somministrato (vedere paragrafo 4.8).

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 ipoglicemizzanti 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 ai raggi 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.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata con una reazione idiosincratca, con conseguente 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 una settimana dall'inizio del trattamento. Se non trattato, il glaucoma acuto ad angolo chiuso può causare la perdita permanente della vista.

Il trattamento primario consiste nell'interrompere la somministrazione di idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Un pronto intervento medico o chirurgico può essere necessario qualora la pressione intraoculare dovesse rimanere non controllata. I fattori di rischio per sviluppare il glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

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.

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

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.

Lecitina

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

Valsartan e Idroclorotiazide Actavis 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 d'interazione

Interazioni correlate sia a valsartan sia a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

E' stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio in caso di uso concomitante di 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 Actavis può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (quali guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE-inibitori, betabloccanti, bloccanti dei canali del calcio e inibizione del reuptake della dopamina (DRI)).

Ammine pressorie (p.es. noradrenalina, adrenalina)

Possibile riduzione della risposta alle ammine pressorie. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente 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 Actavis 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

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina (RAS) con AIIRA, ACE inibitori o aliskiren

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

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio e altre sostanze in grado di aumentare i livelli 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.

Trasportatori

Dati in vitro indicano che il valsartan è un substrato dei trasportatori di captazione epatici OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. La somministrazione contemporanea di inibitori dei trasportatori di captazione (es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (es. ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica al valsartan. Si deve prestare particolare attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi farmaci

Nessuna interazione

Negli studi di interazione farmacologica condotti con valsartan non sono state rilevate interazioni clinicamente significative con valsartan o 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 Actavis (vedere "Interazioni correlate a idroclorotiazide").

Interazioni correlate a idroclorotiazide

Situazioni di utilizzo concomitante che richiedono 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 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.

Medicinali che influenzano il livello sierico di 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

L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia indotte dai tiazidici possono favorire 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 sali di calcio può potenziare l'incremento 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 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, sulfipirazone 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 sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Anticolinergici ed altri medicinali che influenzano la motilità gastrica

La biodisponibilità dei diuretici tiazidici può essere aumentata da agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), in apparenza a causa della riduzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico. Al contrario, si presume che i farmaci procinetici come la cisapride possano diminuire la biodisponibilità dei diuretici tiazidici.

Amantidina

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

Resine a scambio ionico

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

Agenti citotossici

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale di farmaci citotossici (p.es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressivi.

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (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 può aumentare il rischio di iperuricemia e di complicanze tipo gotta.

Alcol, 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

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 Fertilità, 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 (AIIRA) 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.

Allattamento

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 Actavis 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 Actavis 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

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

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, a partire da quelle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse 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 già riportate per ciascuno dei singoli componenti potrebbero anche essere potenziali effetti indesiderati di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis, anche se non osservati negli studi clinici nel periodo di post-marketing.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse associate a valsartan

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione 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	Vertigine
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, eruzione cutanea, 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 Actavis. In pazienti sottoposti alla monoterapia con diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, sono state riferite le seguenti reazioni avverse:

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia talvolta con porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica,

Non nota	mielodepressione
Disturbi del sistema immunitario	Anemia aplastica
Molto raro	Reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Ipokaliemia, aumento dei lipidi ematici (soprattutto ad alte dosi)
Comune	Iponatriemia, ipomagnesiemia, iperuricemia
Raro	Ipercalcemia, iperglicemia, glicosuria e peggioramento dello stato metabolico diabetico
	Alcalosi ipocloremica
Molto raro	Depressione, disturbi del sonno
Disturbi psichiatrici	
Raro	Cefalea, capogiro, parestesia
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Compromissione della vista
Patologie dell'occhio	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Raro	
Non nota	Aritmie cardiache
Patologie cardiache	
Raro	Ipotensione posturale
Patologie vascolari	
Comune	Distress respiratorio, inclusi polmonite ed edema polmonare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Perdita di appetito, lieve nausea e vomito
Patologie gastrointestinali	Costipazione, disturbi gastrointestinali, diarrea, Pancreatite
Comune	
Raro	Colestasi intraepatica o ittero
Molto raro	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea
Patologie epatobiliari	Fotosensibilizzazione
Raro	Vascolite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica, reazioni di tipo lupus eritematoso cutaneo, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema multiforme
Comune	
Raro	
Molto raro	
Non nota	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Piressia, astenia

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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, dando priorità alla stabilizzazione delle condizioni circolatorie.

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 20 mmHg o riduzione della pressione diastolica ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 20 mmHg o riduzione della pressione diastolica ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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. 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 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.

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). L'aumento del valore medio di AUC è lineare e proporzionale alla dose nell'intervallo terapeutico. 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

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

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 immutato nell'urina. La clearance renale è composta dalla filtrazione passiva e dalla secrezione attiva nel tubulo renale.

Popolazioni speciali

Anziani

In alcuni soggetti anziani è stata osservata un'esposizione sistemica 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 renale

In caso di somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis 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 Actavis in pazienti con grave compromissione 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.

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 da lieve (n = 6) a moderata (n = 5) l'esposizione a valsartan è risultata all'incirca raddoppiata 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 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 caduta degli indici delle cellule rosse del sangue (conta degli 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 mutagenicità, rottura cromosomica o carcinogenicità.

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, minore aumento 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
Croscarmellosa sodica
Povidone K29-32
Talco
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento con film

[80/12,5 mg compresse]
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (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
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Lecitina (contiene olio di soia) (E322)
Ferro ossido rosso (E172)
Giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110)

[160/25 mg compresse]
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (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 ai 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 tappo a scatto o tappo twist-off in PP:

7, 14, 28, 30, 56, 98, 100 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

Actavis Group PTC ehf. - Reykjavíkurvegi 76-78 - 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

“80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film”

7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999017
14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999029
28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999031
30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999043
56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999056
98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999068
280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999070

7 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999082
14 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999094
28 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999106
30 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999118
56 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999120
98 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999132
280 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999144

“160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film”

7 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999157
14 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999169
28 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999171
30 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999183
56 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999195
98 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999207
280 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999219

7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999221
14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999233
28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999245
30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999258
56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999260
98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999272
280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999284

“160 mg/25 mg compresse rivestite con film”

7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999296
14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999308
28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999310
30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999322
56 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999334
98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999346
280 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL	- AIC n. 040999359

7 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999361
-------------------------------	--------------------

14 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999373
28 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999385
30 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999397
56 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999409
98 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999411
280 compresse in contenitore PE	- AIC n. 040999423

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09/08/2011

Data del rinnovo più recente: 07/10/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco