

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC Compresse rivestite con film da 320 mg/12,5 mg
Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC Compresse rivestite con film da 320 mg/25 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 320 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ogni compressa contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film da 320/12,5 mg contiene 156,38 mg di lattosio monoidrato e 1,01 mg di lecitina (contiene olio di soia).
Ogni compressa rivestita con film da 320/25 mg contiene 143,88 mg di lattosio monoidrato e 1,01 mg di lecitina (contiene olio di soia).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC compresse rivestite con film da 320 mg/12,5 mg: compresse di colore rosa, di forma ovale e biconvessa, rivestite con film, 18,9 x 7,5 mm, con il contrassegno "V" da un lato e "H" dall'altro.
Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC compresse rivestite con film da 320 mg/25 mg: compresse di colore giallo, di forma ovale e biconvessa, rivestite con film, 18,9 x 7,5 mm, con un'incisione su un lato e due incisioni laterali, con il contrassegno "V" da un lato e "H" dall'altro.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

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 PTC 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 PTC è una compressa rivestita di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC da 320 mg/12,5 mg o una compressa rivestita di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC da 320 mg/25 mg una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione della dose delle singole componenti. In ogni caso, si deve 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 PTC e, qualora la pressione arteriosa risultasse ancora non controllata, la dose può essere aumentata, portando la dose di una delle due componenti ad una dose massima di 320 mg/25 mg.

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.

Qualora dopo 8 settimane non si osservi nessun effetto addizionale rilevante con Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC 320 mg/25 mg deve essere presa in considerazione la somministrazione di un antipertensivo aggiuntivo o alternativo (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

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

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

In pazienti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata senza colestasi la dose di valsartan non deve superare 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Non è necessaria alcuna correzione della dose iniziale di idroclorotiazide nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. A causa della componente valsartan, Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC è controindicato in pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica o con cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Anziani

Non è necessario alcuna correzione del dosaggio nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (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, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.

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 farmaci che possono portare a un incremento dei livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. Deve essere istituito il monitoraggio di potassio dove opportuno.

Idroclorotiazide

È stata riportata 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, che può causare 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 di 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/idroclorotiazide. La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC.

Pazienti con grave 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 e/o morte. La valutazione di pazienti con scompenso cardiaco o dopo infarto miocardico deve sempre comprendere la valutazione della funzionalità renale. L'uso di valsartan/idroclorotiazide 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/idroclorotiazide possa essere associata a un'alterazione della funzionalità renale. Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC non deve essere usato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC 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 può causare incrementi dell'urea ematica e della creatinina sierica.

Iperaldosteronismo primario

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

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Insufficienza 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 Actavis PTC viene somministrato a pazienti con insufficienza renale.

Trapianto di rene

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

Insufficienza epatica

Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata senza colestasi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che presentano una funzione epatica ridotta o un'epatopatia in

progressione, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico possono precipitare in coma epatico.

Anamnesi di angioedema

Nei pazienti trattati con valsartan è stato riferito angioedema, incluso gonfiore della laringe e della glottide, con conseguente ostruzione delle vie respiratorie e/o rigonfiamento del volto, delle labbra, della faringe e/o della lingua; alcuni di questi erano pazienti con angioedema da altri farmaci, compresi gli ACE-inibitori nell'anamnesi. Il trattamento con Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC deve essere interrotto immediatamente nei pazienti che sviluppano angioedema, e Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC non deve essere mai più 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 può essere necessario aggiustare il dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemici orali.

I tiazidici possono 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 funzionalità 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 la somministrazione del diuretico, 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 all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergie e asma.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincratca avente come risultato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva ad insorgenza acuta o dolore agli occhi ed insorgono tipicamente da ore fino a una settimana dopo l'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare ad una perdita permanente della vista.

Il trattamento primario è l'interruzione, il prima possibile, del trattamento con l'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso in cui la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

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

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

Lecitina

Questo medicinale non deve essere usato nei pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni relative 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 concomitante 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 PTC può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE-inibitori, ARB, betabloccanti, bloccanti dei canali del calcio e DRI).

Ammine pressorie (p.es. noradrenalina, adrenalina)

Possibile riduzione della risposta alle ammine pressorie. Il significato clinico di questo effetto non è noto e sufficiente a precludere il loro 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/idroclorotiazide e FANS può 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 relative a valsartan

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 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

I dati in vitro indicano che valsartan è un substrato dei trasportatori di captazione epatici OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questo effetto non è nota. La somministrazione concomitante di inibitori dei trasportatori di captazione (es. rifampina, ciclosporina) o di trasportatori di efflusso (es. ritonavir) possono aumentare l'esposizione sistemica a valsartan. Occorre prestare particolare attenzione durante l'inizio o la fine del trattamento concomitante con tali medicinali.

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, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC (vedere "Interazioni relative a idroclorotiazide").

Interazioni relative a idroclorotiazide

Situazioni di utilizzo concomitante che richiedono cautela

Medicinali associati a perdita di potassio e ipokaliemia

L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (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 (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono causare torsione 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, ketanserina, mizolastin, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina e.v.).

A causa del rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela quando associata a prodotti medicinali che possono causare torsione di punta.

Medicinali che influenzano i livelli sierici di potassio

L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. È indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Glicosidi digitalici

L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia indotte dai tiazidici possono manifestarsi come effetti indesiderati e 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 di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante 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 renale funzionale 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 delle dosi 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 e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica

La biodisponibilità dei diuretici tiazidici può essere aumentata da agenti anticolinergici (e.g. atropina, biperideno), in apparenza a causa della riduzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico. Per contro, si prevede che i medicinali procinetici come la cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico.

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. Questo può comportare un effetto subterapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si possono minimizzare le interazioni

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 (p.es. tubocurarina):

Le 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, anestetici e sedativi

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

Metildopa

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

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretici, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate del prodotto iodato. 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 può 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 di madri che hanno assunto AIIIRA 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 può 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 PTC durante l'allattamento al seno 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/idroclorotiazide 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 associati più di frequente alla combinazione valsartan più idroclorotiazide rispetto al placebo, e le singole segnalazioni post-commercializzazione. Durante il trattamento con valsartan/idroclorotiazide possono verificarsi reazioni avverse che si manifestano notoriamente quando le singole componenti sono somministrate individualmente, che tuttavia non sono state osservate negli studi clinici.

Le reazioni avverse sono raggruppate per frequenza, prima le più frequenti, usando la seguente convenzione: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate 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 offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune

Tinnito

Patologie vascolari

Non comune

Ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune

Tosse

Non nota

Edema polmonare non cardiogeno

Patologie gastrointestinali

Molto raro

Diarrea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune

Mialgia

Molto raro	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Alterazione 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, neutropenia

Informazioni aggiuntive sulle singole componenti:

Le reazioni avverse riportate precedentemente con una delle singole componenti dell'associazione potrebbero anche essere potenziali effetti indesiderati di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC, anche se non osservati negli studi clinici o durante il periodo successivo alla commercializzazione.

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	Rialzo del potassio sierico, iponatremia
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, eritema, 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 PTC. 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, mielodepressione
Non nota	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Ipokaliemia, aumento dei trigliceridi nel sangue (principalmente con dosi più alte)

Comune	Iponatremia, ipomagnesemia, iperuricemia
Raro	Ipercalcemia, iperglicemia, glicosuria e peggioramento delle alterazioni metaboliche provocate da un diabete
Molto raro	Alcalosi ipocloremica
Disturbi psichiatrici	Depressione, disturbi del sonno
Rara	Cefalea, capogiri, parestesia
Patologie del sistema nervoso	
Raro	Riduzione della vista
Non nota	
Patologie cardiache	Glaucoma acuto ad angolo chiuso
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Ipotensione posturale
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
Comune	Pancreatite
Raro	
Patologie epatobiliari	Colestasi intraepatica o ittero
Raro	
Patologie renali e urinarie	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta.
Non nota	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria e altre forme di eritema
Comune	Fotosensibilizzazione
Raro	Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica, reazioni cutanee tipo lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo
Molto raro	Eritema multiforme
Non nota	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Piressia, astenia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmo muscolare
Non nota	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan può determinare una marcata ipotensione, che a sua volta può causare una riduzione del livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. Possono inoltre verificarsi i seguenti segni e sintomi in conseguenza al sovradosaggio della 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 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 valsartan 320 mg, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate sia con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) sia con valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Anche la differenza delle riduzioni dei valori pressori sistolici osservata tra le dosi 320/25 mg e 320/12,5 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 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a disegno fattoriale, che ha confrontato diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide con le rispettive singole componenti, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e alle rispettive monoterapie: idroclorotiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) e alle rispettive monoterapie: idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo, condotto in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 320 mg, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate sia con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) sia con valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Anche la differenza delle riduzioni dei valori pressori sistolici osservata tra le dosi 320/25 mg e 320/12,5 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 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a disegno fattoriale, che ha confrontato diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide con le rispettive singole componenti, riduzioni significativamente maggiori dei valori pressori sistolici/diastolici medi sono state osservate con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e alle rispettive monoterapie: idroclorotiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) e alle rispettive monoterapie: idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

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 su mortalità e morbilità cardiovascolare 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 noti per essere 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 clinici avversi.

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) associata a valsartan (80-160 mg/die) versus amlodipina (5-10 mg/die) 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 in entrambi i gruppi. Lo studio (riduzione della proteinuria con Diovan (DROP) 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 a 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 stata tratta la conclusione che 160-320 mg di valsartan determinano riduzioni clinicamente rilevanti del valore UAE in pazienti ipertesi affetti da diabete di tipo 2.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. È stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito 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 biodisponibilità sistemica di idroclorotiazide è ridotta di circa il 30% se somministrata 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 pazienti 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). Il metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione

Valsartan mostra una cinetica di decadimento multiesponenziale (t_{1/2α} <1 ora e t_{1/2β} 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 (circa 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 70% 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

L'idroclorotiazide è eliminata principalmente come farmaco immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase d'eliminazione finale. La somministrazione ripetuta non si associa a una variazione della cinetica dell'idroclorotiazide e la singola somministrazione giornaliera determina un accumulo minimo. 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.

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 una significatività clinica.

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide è ridotta negli anziani sia sani sia ipertesi, rispetto ai volontari giovani sani.

Insufficienza renale

In caso di somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC 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 alla somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide Actavis PTC in pazienti con grave alterazione 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 l'emodialisi, 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 attende da un composto che viene eliminato quasi esclusivamente per via renale, la funzionalità renale ha un effetto notevole sulla cinetica dell'idroclorotiazide. In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici medi ed i valori dell'AUC dell'idroclorotiazide sono aumentati e l'escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione della funzionalità renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Idroclorotiazide è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica lieve (n = 6) o moderata (n = 5) l'esposizione 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 marmoset 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 nelle scimmie che nel ratto. L'associazione ha provocato un danno renale (nefropatia con basofilia tubolare, aumenti dell'urea plasmatica, della creatinina plasmatica e del potassio sierico, aumenti del volume urinario e degli elettroliti urinari da 30 mg/kg/die di valsartan + 9 mg/kg/die di idroclorotiazide nel ratto e 10 + 3 mg/kg/die nelle scimmie), probabilmente tramite un'alterazione dell'emodinamica renale. Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². Queste dosi nelle scimmie 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 della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito, da 100 + 31 mg/kg/die nel ratto e 30 + 9 mg/kg/die nelle scimmie). 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 nelle scimmie 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).

Nelle scimmie 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 nelle scimmie). Queste dosi nelle scimmie 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-K32
Talco
Stearato di magnesio
Silice colloidale anidra

Rivestimento con film

[320/12,5 mg compresse]
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Ferro ossido giallo (E172)
Lecitina (contiene olio di soia) (E322)
Ferro ossido rosso (E172)

[320/25 mg compresse]
Alcol polivinilico
Talco
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Ferro ossido giallo (E172)
Lecitina (contiene olio di soia) (E322)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/PE/PVDC/Al: 3 anni
Contenitori per compresse in polietilene: 4 anni

Il periodo di validità dopo l'apertura del contenitore per compresse è di 100 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister in PVC/PE/PVDC/Al: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Contenitori per compresse in polietilene: questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Blister in PVC/PE/PVDC/Al:
Contenitori per compresse (PE), chiusi con tappo a scatto (PE) e ghiera antimanomissione.

Confezioni:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film
Contenitore: 100 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

042150019 - "320 mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" 7 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150021 - "320 Mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" 10 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150033 - "320 mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" " 14 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150045 - "320 mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" " 20 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150058 - "320 mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" " 28 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150060 - "320 mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" " 30 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150072 - "320 mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" " 56 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150084 - "320 mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" " 90 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150096 - "320 mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" " 98 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150108 - "320 mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" " 100 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150110 - "320 mg/12,5 mg Compresse rivestite con film" " 100 Compresse in Contenitore Pe
042150122 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 7 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150134 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 10 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150146 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 14 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150159 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 20 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150161 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150173 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 30 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150185 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 56 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150197 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 90 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150209 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 98 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150211 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse in Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al
042150223 - "320 mg/25 mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse in Contenitore Pe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO