

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 160 mg/25 mg compresse rivestite con film  
Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### **Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film**

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.  
Ogni compressa contiene 174,45 mg di lattosio come lattosio monoidrato.

### **Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film**

Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.  
Ogni compressa contiene 325,3 mg di lattosio come lattosio monoidrato.

### **Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 160 mg/25 mg compresse rivestite con film**

Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.  
Ogni compressa contiene 348,9 mg di lattosio come lattosio monoidrato.

### **Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film**

Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.  
Ogni compressa contiene 627,3 mg di lattosio come lattosio monoidrato.

### **Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 320 mg/25 mg compresse rivestite con film**

Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.  
Ogni compressa contiene 650,6 mg di lattosio come lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono compresse da bianche a biancastre, di forma ovale, con i bordi smussati, biconvesse, rivestite con film con "1071" impresso su un lato e lisce sull'altro.

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore rosa, di forma ovale, con i bordi smussati, biconvesse, rivestite con film con "1072" impresso su un lato e lisce sull'altro.

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 160 mg/25 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo, di forma ovale, con i bordi smussati, biconvesse, rivestite con film con una linea di incisione su entrambi i lati. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore rosa, di forma ovale, con i bordi smussati, biconvesse, rivestite con film con "1074" impresso su un lato e lisce sull'altro.

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 320 mg/25 mg compresse rivestite con film sono compresse da bianche a biancastre, di forma ovale, con i bordi smussati, biconvesse, rivestite con film con una linea di incisione su un lato e lisce sull'altro. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

L'associazione fissa Valsartan e Idroclorotiazide Torrent è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### *Posologia*

La dose raccomandata di Valsartan e Idroclorotiazide Torrent è di una compressa rivestita con film al giorno. Si raccomanda la titolazione individuale della dose con i singoli componenti. Per ridurre il rischio di ipotensione e altri eventi avversi, in ciascun caso si deve seguire un aumento graduale della dose fino alla dose successiva.

Se clinicamente appropriato, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa in pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide, a condizione che si segua una sequenza di titolazione della dose raccomandata per i singoli componenti.

La risposta clinica a Valsartan e Idroclorotiazide Torrent deve essere valutata dopo l'inizio della terapia e se la pressione non è controllata, la dose può essere aumentata aumentando uno dei componenti fino ad una dose massima di Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 320 mg/25 mg.

L'effetto antipertensivo si osserva sostanzialmente entro 2 settimane.

Nella maggioranza dei pazienti, l'effetto antipertensivo massimo si osserva entro 4 settimane. Tuttavia in alcuni pazienti può essere necessario un trattamento di 4-8 settimane. Ciò deve essere tenuto in considerazione durante la titolazione della dose.

Se non si osserva alcun effetto addizionale rilevante con Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 320 mg/25 mg dopo 8 settimane, deve essere considerato un trattamento con un medicinale antipertensivo addizionale o alternativo (vedere paragrafo 5.1).

### **Modo di somministrazione**

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent può essere assunto indipendentemente dai pasti e deve essere somministrato con un'acqua.

### **Popolazioni speciali**

#### Compromissione della funzionalità renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, Valsartan e Idroclorotiazide Torrent è controindicato nei pazienti con compromissione della funzionalità renale grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Compromissione della funzionalità epatica

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

#### Anziani

Nei pazienti anziani non sono necessari aggiustamenti di dose.

#### Pazienti pediatrici

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

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, altri medicinali derivati della sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione della funzionalità epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
- Ipotassiemia refrattaria, iponatriemia e ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- Dialisi.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### **Modifiche degli elettroliti sierici**

##### Valsartan

Non è raccomandato l'uso contemporaneo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.). Deve essere eseguito un adeguato monitoraggio dei livelli di potassio.

##### Idroclorotiazide

In corso di trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata osservata ipotassiemia. Si raccomanda di controllare frequentemente i livelli ematici di potassio.

La terapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata associata con iposodiemia e alcalosi ipocloremica. I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, aumentano l'escrezione urinaria di magnesio e pertanto è possibile che si verifichi ipomagnesiemia. L'escrezione di calcio viene ridotta dai diuretici tiazidici e ciò può provocare ipercalcemia.

Come per tutti i pazienti in trattamento con diuretici, devono essere effettuati controlli periodici degli elettroliti sierici a intervalli regolari.

#### **Pazienti con deplezione di sodio o di volume**

I pazienti che assumono diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, devono essere monitorati per segni clinici di squilibri di fluidi o elettroliti.

In pazienti con grave deplezione di sodio e/o volume, quali coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Valsartan e Idroclorotiazide Torrent. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Valsartan e Idroclorotiazide Torrent.

#### **Pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica o altre condizioni 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 con oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, con insufficienza renale acuta. Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego di Valsartan e Idroclorotiazide Torrent in pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica.

Pertanto non può essere escluso che a causa dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone anche Valsartan e Idroclorotiazide Torrent possa essere associata con una compromissione della funzionalità renale. Valsartan e Idroclorotiazide Torrent non deve essere utilizzato in questi pazienti.

#### **Stenosi dell'arteria renale**

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent non deve essere usato per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene unico poiché l'azotemia e la creatinina sierica possono aumentare in questi pazienti.

### **Iperaldosteronismo primario**

I pazienti con aldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan e Idroclorotiazide Torrent in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

### **Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva**

Come per altri vasodilatatori è necessaria particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

### **Compromissione della funzionalità renale**

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale con clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min (vedere paragrafo 4.2). Quando Valsartan e Idroclorotiazide Torrent è usato in pazienti con compromissione della funzionalità renale si raccomandano controlli periodici dei livelli del potassio sierico, della creatinina e di acido urico.

### **Trapianto di rene**

Attualmente non c'è esperienza sulla sicurezza di impiego di Valsartan e Idroclorotiazide Torrent in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene.

### **Compromissione della funzionalità epatica**

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata, senza colestasi, Valsartan e Idroclorotiazide Torrent deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### **Lupus eritematoso sistemico**

È stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare un lupus eritematoso sistemico.

### **Altri disturbi metabolici**

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono alterare la tolleranza al glucosio e aumentare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi e acido urico. Nei pazienti diabetici possono essere necessari aggiustamenti della dose di insulina e degli agenti ipoglicemici orali.

I tiazidici possono ridurre l'escrezione di calcio nelle urine e causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio.

Un'ipercalcemia marcata può essere prova di un iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di eseguire test per la funzionalità paratiroidea.

### **Fotosensibilità**

Con i diuretici tiazidici sono stati riferiti casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se la reazione di fotosensibilità si verifica durante il trattamento, si raccomanda l'interruzione del trattamento. Se si ritiene necessaria una nuova somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA.

### **Gravidanza**

La terapia con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### **Generali**

È necessaria cautela in pazienti che hanno avuto precedenti reazioni di ipersensibilità ad altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

Test anti-doping: l'idroclorotiazide contenuto in questo medicinale può indurre una reazione positiva ai test di controllo antidoping.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

##### **Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide**

###### Uso concomitante non raccomandato

###### *Litio*

Durante l'uso concomitante di ACE inibitore e tiazidici, compresa l'idroclorotiazide sono stati riferiti aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. A causa della mancanza di esperienza nell'uso concomitante di valsartan e litio, questa associazione non è raccomandata. Se l'associazione si dimostra necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

###### Uso concomitante che richiede cautela

###### *Altri agenti antipertensivi*

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent può aumentare l'effetto di altri agenti antipertensivi (ad esempio ACEI, beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio).

###### *Amine pressorie (per es. noradrenalina, adrenalina)*

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto, ma non in maniera sufficiente da precluderne l'uso.

###### *Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, l'acido acetilsalicilico >3 g/die, e FANS non selettivi*

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II e idroclorotiazide vengono somministrati contemporaneamente ai FANS, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di Valsartan e Idroclorotiazide Torrent e FANS può portare a 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 al valsartan**

###### Uso concomitante non raccomandato

###### *Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale a contenuto di potassio e altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio*

Se un medicinale che influenza i livelli di potassio è ritenuto necessario in associazione con valsartan, si consiglia il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.

###### *Nessuna interazione*

Negli studi di interazione con valsartan non sono state rilevate interazioni clinicamente significative con valsartan o uno qualsiasi dei seguenti principi: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. La diossina e l'indometacina possono interagire con l'idroclorotiazide di Valsartan e Idroclorotiazide Torrent (vedere le interazioni relative all'idroclorotiazide).

##### **Interazioni relative all'idroclorotiazide**

###### Uso concomitante che richiede cautela

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

Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione valsartan-idroclorotiazide, è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

###### *Medicinali che possono indurre torsioni di punta*

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

A causa del rischio di ipopotassiemia, idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela quando viene associato a medicinali che possono indurre torsioni di punta.

#### *Glicosidi digitalici*

Ipotassiemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

#### *Sali di calcio e vitamina D*

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

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

Il trattamento con un tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico.

La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da possibile compromissione renale funzionale correlata all'idroclorotiazide.

#### *Beta-bloccanti e diazossido*

L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

#### *Medicinali usati per il trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)*

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

#### *Anticolinergici (per es.: atropina, biperiden)*

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici, apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

#### *Amantadina*

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

#### *Colestiramina e resine del colestipolo*

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

#### *Farmaci citotossici (per es.: ciclofosfamide, metotrexato)*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

#### *Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (per es. tubocurarina)*

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

#### *Ciclosporina*

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

#### *Alcool, anestetici e sedativi*

Si può verificare un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

#### *Metildopa*

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica in pazienti trattati contemporaneamente con idroclorotiazide e metildopa.

#### *Carbamazepina*

I pazienti trattati con idroclorotiazide contemporaneamente a carbamazepina possono sviluppare iponatriemia. Questi pazienti devono pertanto essere avvertiti circa la possibilità di reazioni di iponatriemia e devono essere monitorati di conseguenza.

#### *Mezzi di contrasto iodati*

In caso di disidratazione indotta da diuretici, aumenta il rischio di compromissione renale acuta, in particolare con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

#### **Valsartan**

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Benché non vi siano dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRA, rischi simili possono esistere per questa classe di farmaci.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Idroclorotiazide

Esiste esperienza limitata con idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre. I dati dagli studi animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo farmacologico di azione di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

### **Allattamento**

Non sono disponibili informazioni sull'uso di valsartan durante l'allattamento. Idroclorotiazide è escreta nel latte umano. Pertanto l'uso di Valsartan e Idroclorotiazide Torrent durante l'allattamento non è raccomandato. È preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un neonato pretermine.

## Fertilità

Il valsartan non ha effetti sulla performance riproduttiva di ratti maschi o femmine a dosi orali fino a 200 mg/kg/die. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli considerano una dose orale di 320 mg/die e un paziente di 60 kg).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Valsartan e Idroclorotiazide Torrent sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guida o si usano macchinari, deve essere tenuta in considerazione l'insorgenza occasionale di vertigini o stanchezza.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate in sperimentazioni cliniche ed esami di laboratorio e verificatisi con maggior frequenza con valsartan + idroclorotiazide rispetto a placebo o derivanti da segnalazioni individuali in seguito a commercializzazione sono di seguito presentati secondo la classificazione sistemica organica. In corso di trattamento con valsartan/idroclorotiazide possono verificarsi anche reazioni avverse segnalate con ogni singolo componente somministrato in monoterapia, sebbene non evidenziati negli studi clinici.

Gli effetti indesiderati sono stati ordinati in base alla frequenza, a partire dai più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno dei gruppi di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan/idroclorotiazide

### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Non comune

Disidratazione

### **Patologie del sistema nervoso**

Molto raro

Capogiri

Non comune

Parestesia

Non nota

Sincope

### **Patologie dell'occhio**

Non comune

Visione offuscata

### **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 cardiogenico

### **Patologie gastrointestinali**

Molto raro

Diarrea

### **Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo**

Non comune

Mialgia

Molto raro

Artralgia

### **Patologie renali e urinarie**

Non nota

Compromissione della funzionalità renale

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Non comune

Affaticamento

### **Esami diagnostici**

Non nota

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

## Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Gli effetti indesiderati già riportati per uno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche di Valsartan e Idroclorotiazide Torrent, anche se non sono stati osservati negli studi clinici o durante il periodo post-commercializzazione.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Ipersensibilità/reazioni allergiche inclusa malattia del siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non nota	Aumento del potassio nel siero
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie vascolari</b>	
Non nota	Vasculite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non nota	Aumento dei valori della funzionalità epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non nota	Angioedema, Rash, Prurito
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non nota	Compromissione renale

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con idroclorotiazide

Idroclorotiazide è stata estensivamente prescritta per molti anni, spesso in dosi più elevate di quelle somministrate con Valsartan e Idroclorotiazide Torrent. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, inclusa idroclorotiazide:

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro	Trombocitopenia a volte con porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, depressione del midollo spinale
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Molto raro	Reazioni di ipersensibilità
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Raro	Depressione, disturbi del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Raro	Cefalea
<b>Patologie cardiache</b>	
Raro	Aritmie cardiache
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione posturale
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto raro	Stress respiratorio inclusi polmonite ed edema polmonare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Perdita di appetito, lieve nausea e vomito,
Raro	Costipazione, disagio gastrointestinale
Molto raro	Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Raro	Colestasi intraepatica o itterizia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Orticaria e altre forme di rash
Raro	Fotosensibilità
Molto raro	Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica

tossica, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso, riattivazione di lupus cutaneo eritematoso

## **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Comune

Impotenza

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan può dar esito a marcata ipotensione, che può portare ad un basso livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. In seguito a sovradosaggio di idroclorotiazide possono inoltre verificarsi i seguenti segni e sintomi: nausea, sonnolenza, ipovolemia, disturbi elettrolitici associati ad aritmie cardiache e a spasmi muscolari.

#### Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal tempo di ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi; la stabilizzazione delle condizioni circolatorie è di primaria importanza.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e somministrare rapidamente soluzioni saline.

Il valsartan non può essere eliminato mediante emodialisi, a causa del suo forte legame alle proteine sieriche, mentre la rimozione dell'idroclorotiazide può essere effettuata con la dialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### **Valsartan 80 mg/Idroclorotiazide 12,5 mg**

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con idroclorotiazide 12,5 mg, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori 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 sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq$  10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (60%) rispetto a idroclorotiazide 12,5 mg (25%) e idroclorotiazide 25 mg (27%).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 80 mg, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori 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 sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq$  10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (51%) rispetto a valsartan 80 mg (36%) e valsartan 160 mg (37%).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con disegno fattoriale, che confrontava diverse combinazioni di dose di valsartan/idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e rispetto sia a idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) che a valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq$  10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (64%) rispetto al placebo (29%) e idroclorotiazide (41%).

### **Valsartan 160 mg/Idroclorotiazide 12,5 mg**

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con idroclorotiazide 12,5 mg, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori 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 sanguigna diastolica <140/90 mmHg o riduzione della pressione sanguigna sistolica  $\geq$  20 mmHg o riduzione della pressione sanguigna diastolica  $\geq$  10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (50%) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (25%).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 160 mg, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori sia con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) che con valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) rispetto a valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Anche la differenza nelle riduzioni della pressione sanguigna tra le dosi da 160/25 mg e 160/12,5 mg ha raggiunto significato statistico. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq$  10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (68%) e a valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con disegno fattoriale, che confrontava diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e rispetto alle rispettive monoterapie, ovvero 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 sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq$  10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) e alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

### **Valsartan 160 mg/Idroclorotiazide 25 mg**

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con idroclorotiazide 12,5 mg, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori 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 sanguigna diastolica <140/90 mmHg o riduzione della pressione sanguigna sistolica  $\geq$  20 mmHg o riduzione della pressione sanguigna diastolica  $\geq$  10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (50%) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (25%).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 160 mg, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori 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 nelle riduzioni della pressione sanguigna tra le dosi da 160/25 mg e 160/12,5 mg ha raggiunto significato statistico. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq$  10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con disegno fattoriale, che confrontava diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e rispetto alle rispettive monoterapie, ovvero 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 sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq 10$  mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) e alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

### **Valsartan 320 mg/Idroclorotiazide 12,5 mg**

In uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 320 mg, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori sia con l'associazione di valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) che con valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Anche la differenza nelle riduzioni della pressione sanguigna tra le dosi da 320/25 mg e 320/12,5 mg ha raggiunto significato statistico. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq 10$  mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con disegno fattoriale, che confrontava diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e rispetto alle rispettive monoterapie, ovvero 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 sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq 10$  mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) e alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

### **Valsartan 320 mg/Idroclorotiazide 25 mg**

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 320 mg, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Anche la differenza nelle riduzioni della pressione sanguigna tra le dosi da 320/25 mg e 320/12,5 mg ha raggiunto significato statistico. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq 10$  mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con disegno fattoriale, che confrontava diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e rispetto alle rispettive monoterapie, ovvero 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 sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq 10$  mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) e alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

In studi clinici controllati con valsartan+idroclorotiazide si sono verificate diminuzioni dose-dipendenti del potassio sierico. Tali riduzioni si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con idroclorotiazide 25 mg rispetto a quelli trattati con idroclorotiazide 12,5 mg. In studi clinici controllati con valsartan/idroclorotiazide l'effetto di riduzione del potassio di idroclorotiazide è stato attenuato dall'effetto di risparmio di potassio di valsartan.

Non sono attualmente noti gli effetti benefici dell'associazione tra valsartan e idroclorotiazide sulla mortalità e morbilità cardiovascolari.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che la terapia a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari.

### **Valsartan**

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, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT1. Il valsartan non esplica nessuna attività agonista parziale a livello del recettore AT1 ed ha un'affinità molto maggiore per il recettore AT1 (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT2. Valsartan non è noto legare o bloccare recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Il valsartan non inibisce l'ACE, noto anche come chininasi II, che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non c'è effetto sull'ACE e non c'è alcun potenziamento della 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 significativamente ( $P < 0,05$ ) inferiore nei pazienti trattati con il valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con il valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ( $P < 0,05$ ).

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca. Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, la massima riduzione della pressione arteriosa, con qualsiasi dose, viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane e si mantiene nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

Lo sospensione improvvisa di valsartan non è stata associata all'ipertensione di rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, è stato dimostrato che valsartan riduce la secrezione urinaria dell'albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria di albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti con diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 uomini) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione sanguigna normale o elevata e con funzionalità renale mantenuta (creatinina nel sangue  $< 120$  µmol/l). Alla settimana 24, l'UAE era ridotto ( $p < 0,001$ ) del 42% ( $-24,2$  µg/min; 95% IC: da  $-40,4$  a  $-19,1$ ) con valsartan e di circa il 3% ( $-1,7$  µg/min; 95% IC: da  $-5,6$  a  $14,9$ ) con amlodipina nonostante le percentuali simili nella riduzione della pressione sanguigna in entrambi i gruppi. Lo studio DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) ha ulteriormente esaminato l'efficacia di valsartan nella riduzione dell'UAE in 391 pazienti ipertesi (pressione sanguigna = 150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzione renale mantenuta (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati a uno delle tre dosi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e trattati per 30 settimane. Lo scopo dello studio era di determinare la dose ottimale di valsartan per la riduzione della UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Alla settimana 30, il cambiamento di percentuale nella UAE era significativamente ridotto del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95% IC: da 22 a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95% IC: da 31 a 54%). È stato concluso che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente rilevanti nella UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

### **Idroclorotiazide**

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. È stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito 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  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , forse per competizione con il sito del  $\text{Cl}^-$ , alterando quindi i meccanismi di riassorbimento dell'elettrolita: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone viene mediato dall'angiotensina II, di modo che con la somministrazione contemporanea di valsartan la riduzione del potassio sierico è meno pronunciata di quella osservata in corso di monoterapia con idroclorotiazide.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Valsartan/idroclorotiazide

La disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide viene ridotta del 30% circa in caso di somministrazione contemporanea con valsartan. La cinetica del valsartan non viene influenzata in modo marcato dalla somministrazione contemporanea con idroclorotiazide. Questa interazione osservata non ha impatto sull'uso combinato di valsartan e idroclorotiazide, in quanto studi clinici controllati hanno dimostrato un chiaro effetto antipertensivo, superiore a quello ottenuto con le singole sostanze attive somministrate da sole, o con il placebo.

### Valsartan

#### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di valsartan in monoterapia, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo riduce l'esposizione (come misurata dall'AUC) al valsartan di circa il 40% e la concentrazione plasmatica massima ( $C_{\text{max}}$ ) di circa il 50%, anche se a partire da circa 8 ore dopo la somministrazione, le concentrazioni plasmatiche di valsartan sono simili nei gruppi a stomaco pieno e a digiuno. Questa riduzione dell'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, e indica che il valsartan non si distribuisce estensivamente nei tessuti. Il valsartan si lega in maniera elevata alle proteine del siero (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

#### Biotrasformazione

Il valsartan non viene biotrasformato in misura elevata poiché solo circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Un metabolita idrossilico è stato identificato nel plasma a basse concentrazioni (inferiore al 10% dell'UAC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

#### Eliminazione

Valsartan mostra cinetica di decadimento multiesponenziale ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h e  $t_{1/2\beta}$  circa 9 h). Valsartan viene essenzialmente eliminato nelle feci (circa 83% della dose) e nelle urine (circa 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. In seguito a somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di circa 0,62 l/h (circa 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

### **Idroclorotiazide**

#### Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita ( $t_{\text{max}}$  = circa 2 ore) con caratteristiche di assorbimento simili sia per la sospensione che per le compresse. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 60-80%. È stato segnalato che la somministrazione contemporanea con il cibo può aumentare o diminuire la disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide, in confronto ai soggetti a digiuno. L'entità di questi effetti è minima e riveste una limitata importanza clinica. L'aumento nell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose nell'intervallo terapeutico. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno.

### Distribuzione

Le cinetiche di distribuzione ed eliminazione sono state generalmente descritte mediante una funzione a decadimento bi-esponenziale. Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica.

L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità superiori (circa 1,8 volte) ai livelli plasmatici.

### Eliminazione

Più del 95% della dose di idroclorotiazide assorbita viene escreta nell'urina come composto immodificato.

La clearance renale è costituita da filtrazione passiva e secrezione attiva nel tubulo renale. L'emivita terminale è di 6-15 ore.

## **Popolazioni speciali**

### Anziani

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

### Compromissione renale

Con la dose raccomandata di Valsartan e Idroclorotiazide Torrent, non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 70 ml/min.

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

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

### Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica lieve (n=6) o moderata (n=5) l'esposizione al valsartan era pari circa al doppio di quanto rilevato in volontari sani.

Non sono disponibili dati sull'uso di valsartan nei pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.3). La malattia epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La potenziale tossicità dell'associazione valsartan-idroclorotiazide somministrata per via orale è stata esaminata nel ratto e nel marmoset nel corso di studi condotti per periodi 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 era il rene, con una reazione molto più marcata nel marmoset 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 nel marmoset), probabilmente tramite un'alterazione dell'emodinamica renale. Nel ratto, queste dosi rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m<sup>2</sup>. Nel marmoset, queste dosi rappresentano rispettivamente 0,3 e 1,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m<sup>2</sup>. (I calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione con 25 mg/die di idroclorotiazide in un paziente di 60 kg).

Alte dosi dell'associazione valsartan-idroclorotiazide hanno causato cadute degli indici dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito, da 100 + 31 mg/kg/die nel ratto e 30 + 9 mg/kg/die nel marmoset). Nel ratto, queste dosi rappresentano rispettivamente 3,0 e 12 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m<sup>2</sup>. Nel marmoset, queste dosi rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m<sup>2</sup>. (I calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione con 25 mg/die di idroclorotiazide in un paziente di 60 kg).

Nel marmoset sono stati osservati danni nella mucosa gastrica (da 30 + 9 mg/kg/die). L'associazione ha inoltre provocato nel rene iperplasia delle arteriole afferenti (a 600 + 188 mg/kg/die nel ratto e da 30 + 9 mg/kg/die nel marmoset). Nel marmoset, queste dosi rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m<sup>2</sup>. Nel ratto, queste dosi rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m<sup>2</sup>. (I calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione con 25 mg/die di idroclorotiazide in un paziente di 60 kg).

Gli effetti sopra riportati sembrano dovuti all'azione farmacologica di alte dosi di valsartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina II, con stimolazione delle cellule che producono renina) e si verificano anche con gli ACE-inibitori. Questi risultati non sembrano avere alcuna rilevanza per l'uso di dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

L'associazione valsartan-idroclorotiazide non è stata esaminata per mutagenicità, scissione cromosomica o carcinogenesi, in quanto non è stata evidenziata interazione tra le due sostanze. Comunque, questi test sono stati condotti separatamente con valsartan e idroclorotiazide e non hanno evidenziato effetti di mutagenicità, scissione cromosomica o carcinogenesi.

Nei ratti, dosi tossiche di valsartan per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni della gestazione e dell'allattamento hanno portato a una sopravvivenza inferiore, a un minore aumento di peso e a sviluppo ritardato (distacco della conca auricolare e apertura del canale uditivo) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Nel ratto, queste dosi (600 mg/kg/die) sono circa 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono una dose di 320 mg/die in un paziente di 60 kg). Simili risultati sono stati osservati con valsartan/idroclorotiazide nei ratti e nei conigli. Studi sullo sviluppo embrio-fetale (segmento II) con valsartan/idroclorotiazide nel ratto e nel coniglio, non hanno evidenziato teratogenicità; tuttavia, è stata osservata fetotossicità associata a tossicità materna.

#### Popolazione pediatrica

Dosi orali giornaliere in ratti neonati/giovani (dal giorno 7 al giorno 70 dopo la nascita) con valsartan a dosi basse di 1 mg/kg/die (circa il 10-35% della dose pediatrica massima raccomandata di 4 mg/kg/die su base di esposizione sistemica) hanno prodotto danni renali persistenti e irreversibili. Questi effetti summenzionati rappresentano un effetto farmacologico esagerato ed atteso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e dei bloccanti di tipo 1 dell'angiotensina II; questi effetti si osservano se i ratti vengono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con le 36 settimane di gestazione nell'uomo, che può occasionalmente estendersi fino a 44 settimane dopo il concepimento. I ratti nello studio giovanile con valsartan hanno ricevuto dosi fino al giorno 70 e non si possono escludere effetti sulla maturazione renale (4-6 settimane dopo la nascita). La maturazione funzionale renale è un processo che nell'uomo continua durante il primo anno di vita.

Di conseguenza, non può essere esclusa una rilevanza clinica nei bambini <1 anno di età, mentre i dati preclinici non indicano problemi di sicurezza per i bambini di età superiore ad un anno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo*

Lattosio monoidrato

Croscarmellosa sodica  
Povidone  
Magnesio stearato  
Talco

#### *Rivestimento*

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

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400

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

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Ossido di ferro rosso (E172)

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

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Ossido di ferro giallo (E172)

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400

Valsartan e Idroclorotiazide Torrent 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Ossido di ferro rosso (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Valsartan e Idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni in blister in alluminio/OPA-Alluminio-PVC da 28, 56, 98 compresse.

Valsartan e Idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni in blister in alluminio/OPA-Alluminio-PVC da 28, 56, 98 compresse.

Valsartan e Idroclorotiazide 160 mg/25 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni in blister in alluminio/OPA-Alluminio-PVC da 28, 56, 98 compresse.

Valsartan e Idroclorotiazide 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni in blister in alluminio/OPA-Alluminio-PVC da 28, 56, 98 compresse.

Valsartan e Idroclorotiazide 320 mg/25 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni in blister in alluminio/OPA-Alluminio-PVC da 28, 56, 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna precauzione particolare.

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

Torrent Pharma GmbH, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, Germania

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

AIC n. 041203011 - "80 MG/12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203023 - "80 MG/12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203035 - "80 MG/12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203047 - "160 MG/12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203050 - "160 MG/12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203062 - "160 MG/12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203074 - "160 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203086 - "160 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203098 - "160 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203100 - "320 MG/12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203112 - "320 MG/12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203124 - "320 MG/12.5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203136 - "320 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203148 - "320 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 041203151 - "320 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA-AL-PVC

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

Ottobre 2011

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

22 Ottobre 2011