RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 160 mg/25 mg compresse rivestite con film
VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 80 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ogni compressa contiene 160 mg di valsartan e12,5 mg di idroclorotiazide.
Ogni compressa contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.
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 di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 80 mg/12,5 mg contiene 29,72 mg di lattosio monoidrato e 0,25 mg di lecitina (contiene olio di soia).
Ogni compressa rivestita con film di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 160 mg//12,5 mg contiene 71,94 mg di lattosio monoidrato, 0,50 mg di lecitina (contiene olio di soia) e 0,56 mg di Giallo tramonto FCF (E110).
Ogni compressa rivestita con film di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 160 mg/25 mg contiene 59,44 mg di lattosio monoidrato e 0,50 mg di lecitina (contiene olio di soia).
Ogni compressa rivestita con film di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 320 mg/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 di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 320 mg/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 PENSA 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: compresse rosa, ovali, biconvesse, rivestite con film, di dimensioni pari a 11 x 5,8 mm, incise con "V" su un lato e "H" sull'altro.
VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: compresse rosse, ovali, biconvesse, rivestite con film, di dimensioni pari a 15 x 6 mm, incise con "V" su un lato e "H" sull'altro.
VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 160 mg/25 mg compresse rivestite con film: compresse arancio, ovali, biconvesse, rivestite con film, di dimensioni pari a 15 x 6 mm, incise con "V" su un lato e "H" sull'altro.
VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: compresse rosa, ovali, biconvesse, rivestite con film, di dimensioni pari a 18,9 x 7,5 mm, incise con "V" su un lato e "H" sull'altro.
VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 320 mg/25 mg compresse rivestite con film: compresse gialle, ovali, biconvesse, rivestite con film, di dimensioni pari a 18,9 x 7,5 mm, con linea di frattura su una faccia e incisioni laterali, ovvero "V" su un lato e "H" sull'altro. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA è un'associazione fissa 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 PENSA 80 mg/12,5 mg 160 mg/12,5 mg 160 mg/25 mg 320 mg/12,5 mg 320 mg/25 mg è una compressa rivestita con film una volta al giorno.
Si raccomanda la titolazione individuale della dose con i singoli componenti. In ciascun caso deve essere curata la titolazione dei singoli componenti alla dose successiva, allo scopo di ridurre il rischio di ipotensione e di altri eventi avversi.
Se clinicamente appropriato, nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa, purché venga seguita la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

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

L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane.

Nella maggioranza dei pazienti, l'effetto massimo si osserva entro 4 settimane. Per alcuni pazienti possono tuttavia essere necessarie 4-8 settimane di trattamento. Questo deve essere tenuto in considerazione durante la titolazione della dose.

Se dopo 8 settimane di trattamento con VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 320 mg/25 mg non si osserva alcun effetto aggiuntivo di rilievo, si deve considerare il trattamento con un medicinale antipertensivo aggiuntivo o alternativo (vedere paragrafi 4.3, 4.4. 4.5, e 5.1).

Modo di somministrazione
VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA può essere preso con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

Popolazioni speciali

Compromissione o renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina $\geq$30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA è controindicato nei pazienti con grave danno renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica
In pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di idroclorotiazide nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica o con cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Pazienti pediatrici

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'uso di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA non è raccomandato nei bambini ed adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide, soia, olio di arachidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
-Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
-Grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi.
-Grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
-Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
-L'uso concomitante di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o con compromissione renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Modifiche degli elettroliti sierici
Valsartan
L'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide
Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipokaliemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico.
La terapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata associata con iponatriemia e alcalosi ipocloremica. I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, aumentano l'escrezione urinaria di magnesio che può portare a ipomagnesiemia. L'escrezione di calcio viene ridotta dai diuretici tiazidici e ciò può provocare ipercalcemia.
Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, deve essere effettuato un controllo periodico degli elettroliti sierici, ad intervalli appropriati.

Pazienti sodio e/o volume depleti
I pazienti che assumono diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, devono essere tenuti sotto osservazione per segni clinici di squilibrio idrico o elettrolitico.

In pazienti fortemente sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con valsartan/idroclorotiazide. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA .

Pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica o altre condizioni che stimolino il sistema renina angiotensina-aldosterone
Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina aldosterone (ad 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, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca o post-infarto del miocardio deve sempre includere l'esame della funzionalità renale. L'uso di valsartan/idroclorotiazide nei pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica non è stato stabilito.
Pertanto non può essere escluso che, a causa dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, anche la somministrazione di valsartan e idroclorotiazide possa essere associata con una compromissione della funzionalità renale. VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA non deve essere utilizzato per trattare l'ipertensione in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di rene unico perché in questi pazienti possono aumentare l'azotemia e la creatinina sierica.

Iperaldosteronismo primario
I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.
Come per tutti gli altri vasodilatatori, è necessaria particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafo 4.2). Quando VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA è utilizzato in pazienti con danno renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico.

Trapianto renale
Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza di impiego di valsartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti recentemente a trapianto renale.

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, senza colestasi, VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I diuretici tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o malattia epatica progressiva, poiché minime alterazioni del bilancio idrico ed elettrolitico possono causare il coma epatico.

Precedenti episodi di angioedema
In pazienti trattati con valsartan sono stati segnalati episodi di angioedema, con ingrossamento della laringe e della glottide, che hanno causato ostruzione delle vie respiratorie e/o gonfiore della faccia, delle labbra, della faringe e/o della lingua; alcuni di questi pazienti avevano avuto precedenti episodi di angioedema con altri medicinali, compresi gli ACE inibitori. Nei pazienti che sviluppano angioedema, il trattamento con VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA deve essere interrotto immediatamente e non deve essere più ripreso (vedere paragrafo 4.8).

Lupus eritematoso sistemico
E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Altri disturbi metabolici
I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono alterare la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi ed acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento dalla dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.
Le tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico in assenza di disordini accertati del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di un sottostante iperparatiroidismo. Prima di effettuare gli esami sulla funzionalità della paratiroide si deve interrompere il trattamento con le tiazidi.

Fotosensibilità
Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verificano reazioni di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere la terapia. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Generali
E' necessaria particolare cautela in pazienti che hanno avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità ad altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso secondario
L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata con una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono l'insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e compaiono in genere da entro poche ore a settimane dall'inizio del trattamento. Se non trattato, il glaucoma acuto ad angolo chiuso può causare la perdita permanente della vista.
Il trattamento primario consiste nell'interrompere la somministrazione dell'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Un pronto intervento medico o chirurgico può essere necessario qualora la pressione intraoculare dovesse rimanere non controllata. I fattori di rischio per sviluppare il glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Valsartan e Idroclorotiazide pensa contiene lattosioI pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Lecitina
Se un paziente è ipersensibile alle arachidi o alla soia, questo medicinale non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3).

Cancro della pelle non melanoma
In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma(NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.
I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA 160 mg/12,5 mg contiene anche Giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni di ipersensibilità.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio
In caso di uso concomitante di ACE inibitori e tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A causa della mancanza di esperienza sull'impiego contemporaneo di valsartan e litio, tale associazione non è raccomandata. Nel caso l'uso della combinazione risultasse necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri agenti antipertensivi
VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina, betabloccanti, calcio-antagonisti e inibitori diretti della renina).

Amine pressorie (ad es. adrenalina, noradrenalina)
E' possibile una diminuzione della risposta alle amine pressorie, ma non sufficiente a precludere il loro utilizzo.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/die e FANS non selettivi
Quando somministrati contemporaneamente, i FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide. Inoltre, l'uso concomitante di valsartan/idroclorotiazide e FANS può condurre ad un peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

Interazioni relative a valsartan

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

Uso concomitante non raccomandato
Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostitutivi del sale da cucina contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio.
Qualora fosse necessario l'uso dell'associazione di valsartan con un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli plasmatici del potassio.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Nessuna interazione
Negli studi di interazione relativi a valsartan, non sono state riscontrate interazioni aventi rilevanza clinica con valsartan o con alcuno dei seguenti medicinali: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative all'idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela
Medicinali associati a perdita di potassio e ipokaliemia (ad es. diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, acido salicilico e suoi derivati).

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

Medicinali che possono indurre torsioni di punta

A causa del rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela quando associata a medicinali che potrebbero indurre torsioni di punta, in particolare gli antiritmici di classe Ia, antiritmici di classe III e alcuni antipsicotici.

Medicinali che influenzano il livello sierico del sodio
L'effetto iponatriemico dei diuretici può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, etc. Si consiglia cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Glicosidi digitalici
Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte da tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale (vedere paragrafo 4.4).

Sali di calcio e vitamina D
La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, con vitamina D o con sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici tiazidici e sali di calcio può causare ipercalcemia nei pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) attraverso l'aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Medicinali antidiabetici (insulina e antidiabetici orali)
Il trattamento con un diuretico tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali antidiabetici.
La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotto dalla possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

Beta bloccanti e diazossido

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Anticolinergici (ad es. atropina, biperiden) *ed altri medicinali che influenzano la motilità gastrica*
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. Al contrario, si presume che i farmaci procinetici come la cisalpride possano diminuire la biodisponibilità dei diuretici tiazidici.

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 diminuito in presenza di resine a scambio anionico. Questo potrebbe avere come conseguenza effetti sub-terapeutici dei diuretici tiazidici. Tuttavia distribuendo il dosaggio dell'idroclorotiazide e della resina in modo di somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di resine, si potrebbe potenzialmente minimizzare l'interazione.

Agenti citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato)
Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)
Le tiazidi, 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 gottoso.

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

Metildopa
Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi in caso di somministrazione contemporanea di metildopa e idroclorotiazide.

Mezzi di contrasto iodati
In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Valsartan

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.
E' noto che l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3).
Se dovesse verificarsi 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 paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide
L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo di azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Allattamento
Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano. Non è quindi raccomandato l'uso di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA durante l'allattamento. Si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento a neonati e prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati effettuati studi relativi all'effetto di valsartan/idroclorotiazide sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

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

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

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan/idroclorotiazide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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: Funzionalità renale ridotta

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: Affaticamento

Esami diagnostici
Non nota: Aumenti dell'acido urico sierico, aumenti della bilirubina sierica e della creatinina sierica, ipokaliemia, iponatriemia, aumento dell'azoto ureico ematico, neutropenia

Ulteriori informazioni sui singoli componenti
Le reazioni avverse già riportate per ciascuno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche per VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA , anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di postmarketing.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non nota: Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario
Non nota: Altre reazioni di ipersensibilità/allergiche, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non nota: Aumento del potassio sierico, iponatriemia
Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non comune: Vertigine

Patologie vascolari
Non nota: Vasculite

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie gastrointestinali
Non comune: Dolore addominale

Patologie epatobiliari
Non nota: Aumento dei valori di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non nota: Angioedema, dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito

Patologie renali e urinarie
Non nota: Insufficienza renale

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata ampiamente prescritta per molti anni, spesso a dosi più elevate di quelle somministrate con VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA . Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Raro: Trombocitopenia, talvolta con porpora
Molto raro: Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, depressione midollare
Non nota: Anemia aplastica

Disturbi del sistema immunitario
Molto raro: Reazioni di ipersensibilità

Disturbi del meatbolismo e della nutrizione
Molto comune: Ipokaliemia, aumento dei lipidi ematici (soprattutto ad alte dosi)
Comune: Iponatriemia, ipomagnesiemia, iperuricemia
Raro: Ipercalcemia, iperglicemia, glicosuria e peggioramento dello stato metabolico diabetico
Molto raro: Alcalosi ipocloremica

Disturbi psichiatrici
Raro: Depressione, disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso
Raro: Cefalea, capogiro, parestesia

Patologie dell'occhio
Raro: Compromissione della vista
Non nota Glaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale

Patologie cardiache
Raro: Aritmie cardiache

Patologie vascolari
Comune: Ipotensione posturale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Molto raro: Distress respiratorio, comprendente polmonite ed edema polmonare

Patologie gastrointestinali
Comune: Perdita di appetito, nausea lieve e vomito
Raro: Costipazione, malessere gastrointestinale, diarrea
Molto raro: Pancreatite

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie epatobiliari
Raro: Colestasi intraepatica o ittero

Patologie renali e urinarie
Non nota: Disfunzione renale, insufficienza renale acuta

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: Orticaria ed altre forme di eruzione cutanea
Raro: Fotosensibilità
Molto raro: Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo
Non nota: Eritema multiforme

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non nota: Piressia, astenia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non nota: Spasmo muscolare

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Comune: Impotenza

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)
Non nota: Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione, all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

Trattamento
Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione delle condizioni circolatorie.
In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e si devono somministrare rapidamente soluzioni saline.
Il valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi, a causa del suo forte legame alle proteine plasmatiche, mentre la rimozione dell'idroclorotiazide può essere effettuata con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Valsartan/idroclorotiazide
In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 12,5 mg di idroclorotiazide, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) e idroclorotiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥10 mmHg) alla terapia con valsartan/ idroclorotiazide 80/12,5 mg (60%) rispetto a idroclorotiazide 12,5 mg (25%) e idroclorotiazide 25 mg (27%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 80 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) rispetto a valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) e valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥10 mmHg) alla terapia con valsartan/ idroclorotiazide 80/12,5 mg (51%) rispetto a valsartan 80 mg (36%) e valsartan 160 mg (37%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide con i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) rispetto al placebo(1,9/4,1 mmHg) e sia idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) che valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (64%) rispetto al placebo (29%) e a idroclorotiazide (41%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 12,5 mg di idroclorotiazide, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione arteriosa <140/90 mmHg o riduzione della PS ≥20 mmHg o riduzione della PD ≥10 mmHg) alla terapia con valsartan/ idroclorotiazide 160/12,5 mg (50%) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (25%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 160 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) rispetto a valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg).
Anche la differenza nella riduzione di pressione arteriosa tra il dosaggio da 160/25 mg e da 160/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 320 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica sia con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) che con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).
Anche la differenza nella riduzione di pressione arteriosa tra il dosaggio da 320/25 mg e 320/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥10 mmHg alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni della pressione media sistolica/diastolica significativamente superiori 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) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

<u>80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/2 mg, 320 mg/12,5 mg e 320 mg/25 mg</u>
Negli studi clinici controllati con valsartan + HCTZ si è verificata una riduzione del potassio sierico dose dipendente.
La riduzione del potassio sierico si è verificata più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto 25 mg di HCTZ, rispetto a quelli che ne hanno ricevuto 12,5 mg. Negli studi clinici controllati con valsartan/idroclorotiazide l'effetto sull'abbassamento dei livelli di potassio da parte dell'idroclorotiazide è stato attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio del valsartan.

Non sono attualmente noti gli effetti benefici dell'associazione tra valsartan e idroclorotiazide sulla mortalità e morbilità cardiovascolari.
Studi epidemiologici hanno dimostrato che la terapia a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari.

<u>Valsartan</u>
Valsartan è uno specifico antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale.
Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT1, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II.
L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT1 attuato da valsartan, può stimolare i recettori AT2 non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT1. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT1 ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT1 (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT2. Valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE, noto anche come chininasi II, che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente (P<0,05) inferiore nei pazienti trattati con 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 valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore (P<0,05).

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione arteriosa induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca. Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore ed il

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, con qualsiasi dose la massima riduzione della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane e viene mantenuta nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di valsartan non è stata associata a fenomeni di ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.
Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs. amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ($p<0,001$) del 42% (–24,2 µg/min; 95% CI: –40,4 a –19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: –5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante diminuzioni simili della pressione arteriosa in entrambi i gruppi.
Lo studio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) ha valutato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'escrezione urinaria di albumina (UAE) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e sono stati trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95%CI: 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%CI: 31% a 54%). E' risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Altro: duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone
Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Idroclorotiazide
Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. E' stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del simporto Na^+Cl^- nel tubulo contorto distale. Il meccanismo

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na+Cl-, forse per competizione con il sito del Cl-, influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone viene mediato dall'angiotensina II, di modo che con la somministrazione contemporanea di valsartan la riduzione del potassio sierico è meno pronunciata di quella osservata in corso di monoterapia con idroclorotiazide.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Valsartan/idroclorotiazide
La disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide viene ridotta del 30% circa in caso di somministrazione contemporanea con valsartan. La cinetica di valsartan non viene influenzata in modo rilevante dalla somministrazione contemporanea con idroclorotiazide. L'interazione osservata non ha conseguenze sull'uso di valsartan e idroclorotiazide in associazione, in quanto studi clinici controllati hanno dimostrato un chiaro effetto antipertensivo, superiore a quello ottenuto con le due sostanze attive somministrate singolarmente, o con il placebo.

Valsartan
Assorbimento
Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC, area sotto la curva di concentrazione plasmatica) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (Cmax) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, pertanto valsartan può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione
Il volume di distribuzione di valsartan allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, indicando così che valsartan non si distribuisce ampiamente nei tessuti. Valsartan è altamente (94-97%) legato alle proteine sieriche, principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione
Valsartan non viene biotrasformato in misura elevata, in quanto soltanto circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale (t½α <1 ora e t½ß di circa 9 ore). Valsartan viene escreto principalmente nelle feci (circa l' 83% della dose) e nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale plasmatica). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide
Assorbimento
L'assorbimento dell'idroclorotiazide dopo una dose orale è rapido (tmax circa 2 ore), Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.
L'effetto del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora si verificasse, ha scarso significato clinico.
Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione
Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg.
L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica.
L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 1,8 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici.

Eliminazione
di L'idroclorotiazide viene eliminata prevalentemente come composto immodificato. Nella fase finale dell'eliminazione l'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita che varia mediamente da 6 a 15 ore. La cinetica dell'idroclorotiazide non cambia nella somministrazione a dosi ripetute e, se somministrata una volta al giorno, l'accumulo è minimo. Oltre il 95% della dose assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è composta dalla filtrazione passiva e dalla secrezione attiva nel tubulo renale.

Popolazioni speciali

Anziani
In alcuni soggetti anziani, è stata osservata un'esposizione sistemica a valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico.
Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Compromissione renale
Alle dosi raccomandate di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina di 30-70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di VALSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE PENSA in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina<30 ml/min) e nei pazienti sottoposti a dialisi. Il valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e non viene rimosso mediante emodialisi, mentre la rimozione dell'idroclorotiazide può essere effettuata con la dialisi.
In presenza di compromissione renale, i livelli medi di picco nel plasma e i valori di AUC dell'idroclorotiazide aumentano e la velocità di eliminazione urinaria diminuisce. Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata si è osservato un aumento dell'AUC di 3 volte.
Nei pazienti con grave compromissione renale si è osservato un aumento dell'AUC di 8
L'idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con grave compromissione renale(vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica
In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica da lieve (n=6) a moderata (n=5) l'esposizione al valsartan è aumentata di circa 2 volte rispetto ai volontari sani (vedere par 4.2 e 4.3).
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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La potenziale tossicità dell'associazione valsartan/idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata esaminata nel ratto e nella scimmia (marmoset) nel corso di studi della durata fino a 6 mesi. Non sono emersi risultati che escludano l'uso di dosi terapeutiche nell'uomo.

Negli studi di tossicità cronica, le modifiche indotte dall'associazione sono state molto probabilmente causate dal valsartan. L'organo bersaglio dal punto di vista tossicologico è stato il rene, con una reazione molto più marcata nella scimmia che nel ratto. L'associazione ha provocato un danno renale (nefropatia con basofilia tubolare, aumenti dall'urea plasmatica, della creatinina plasmatica e del potassio sierico, aumenti del volume urinario e degli elettroliti urinari da 30 mg/kg/die di valsartan + 9 mg/kg/die di idroclorotiazide nel ratto e 10 + 3 mg/kg/die nella scimmia), probabilmente tramite un'alterazione dell'emodinamica renale. Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m^2. Nella scimmia queste dosi rappresentano rispettivamente 0,3 e 1,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m^2 (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide ed un paziente di 60 kg).

Alte dosi dell'associazione valsartan/idroclorotiazide hanno provocato una riduzione degli indici delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) da 100 + 31 mg/kg/die nel ratto e 30 + 9 mg/kg/die nella scimmia. Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 3,0 e 12 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m^2. Nella scimmia queste dosi rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m^2 (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide ed un paziente di 60 kg).

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

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

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

Nei ratti, dosi di valsartan tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e durante l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana raccomandata in mg/m^2 (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso). Risultati simili sono stati osservati per valsartan/idroclorotiazide in ratti e conigli. Negli studi di sviluppo embrio-fetale (segmento II) con valsartan/idroclorotiazide nel ratto e nel coniglio non c'è stata evidenza di teratogenicità, è stata tuttavia osservata fetotossicità associata a tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo compressa:

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Povidone K29-K32
Talco
Magnesio stearato
Silice anidra colloidale

Rivestimento con film:
[compresse da 80 mg/12,5 mg]
Polivinil alcol
Talco
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Lecitina (contiene olio di soia) (E322)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido nero (E172)

[compresse da 160 mg/12,5 mg]
Polivinil alcol
Talco
Macrogol 3350
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Giallo tramonto FCF Lacca d'alluminio (E110)
Lecitina (contiene olio di soia) (E322)

[compresse da 160 mg/25 mg]
Polivinil alcol
Talco
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Ferro ossido giallo (E172)
Lecitina (contiene olio di soia) (E322)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)

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

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

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
[compresse da 80 mg/12,5 mg, da 160 mg/12,5 mg e da 160 mg/25 mg]
Blister in PVC/PE/PVDC-Al: 60 mesi

[compresse da 320 mg/12,5 mg e da 320 mg/25 mg]
Blister in PVC/PE/PVDC-Al: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
[compresse da 80 mg/12,5 mg, da 160 mg/12,5 mg e da 160 mg/25 mg]
Blister in PVC/PE/PVDC-Al: Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

[compresse da 320 mg/12,5 mg e da 320 mg/25 mg]
Blister in PVC/PE/PVDC-Al: Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister in PVC/PE/PVDC/Alluminio.

Confezioni:
Blister: 28 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini 12
20124 Milano

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

AIC n. 041967011 – "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
AIC n. 041967023 – "160 mg / 12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
AIC n. 041967035 – "160 mg / 25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
AIC n. 041967047 – "320 mg / 12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
AIC n. 041967050 – "320 mg / 25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 31/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco