

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Valsartan e Idroclorotiazide Aurobindo 80 mg/12,5 mg compresse

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

*Eccipiente con effetti noti:* ogni compressa contiene 60 mg di lattosio monoidrato.

Valsartan e Idroclorotiazide Aurobindo 160 mg/12,5 mg compresse

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

*Eccipiente con effetti noti:* ogni compressa contiene 120 mg di lattosio monoidrato.

Valsartan e Idroclorotiazide Aurobindo 160 mg/25 mg compresse

Ogni compressa contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide come principi attivi.

*Eccipiente con effetti noti:* ogni compressa contiene 120 mg di lattosio monoidrato.

Valsartan e Idroclorotiazide Aurobindo 320 mg/12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 320 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide come principi attivi.

*Eccipiente con effetti noti:* ogni compressa contiene 240 mg di lattosio monoidrato.

Valsartan e Idroclorotiazide Aurobindo 320 mg/25 mg compresse

Ogni compressa contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide come principi attivi.

*Eccipiente con effetti noti:* ogni compressa contiene 240 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

80 mg/12,5 mg

Compresse rivestite con film di colore arancio chiaro, ovaloidi, dal bordo smussato, biconvesse con impressa una "I" su un lato e "61" sull'altro lato. Le dimensioni sono di 13 mm X 6,5 mm.

160 mg/12,5 mg

Compresse rivestite con film di colore rosso scuro, ovaloidi, dal bordo smussato, biconvesse con impressa una "I" su un lato e "62" sull'altro lato. Le dimensioni sono di 17,5 mm X 8,7 mm.

160 mg/25 mg

Compresse rivestite con film di colore marrone-arancio, ovaloidi, dal bordo smussato, biconvesse con impressa una "I" su un lato e "63" sull'altro lato. Le dimensioni sono di 17,5 mm X 8,7 mm.

320 mg/12,5 mg

Compresse rivestite con film di colore rosa, ovali, dal bordo smussato, biconvesse con impressa una "I" su un lato e "64" sull'altro lato. Le dimensioni sono di 22 mm X 9,7 mm.

**320 mg/25 mg**

Compresse rivestite con film di colore giallo, ovali, dal bordo smussato, biconvesse con impressa una "I" su un lato e "65" sull'altro lato. Le dimensioni sono di 22 mm X 9,7 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

L'associazione fissa Valsartan e Idroclorotiazide Aurobindo 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 Aurobindo 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 una titolazione dei singoli componenti 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 raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

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

L'effetto antipertensivo si osserva sostanzialmente entro 2 settimane.

Nella maggioranza dei pazienti, i massimi effetti si osservano 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.

#### Valsartan/Idroclorotiazide (solo 320 mg/25 mg)

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

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare (GFR)  $\geq$  30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, Valsartan e Idroclorotiazide è controindicato nei pazienti con compromissione renale grave (GFR < 30 ml/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

##### *Pazienti con compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a 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. A causa del componente valsartan, Valsartan e Idroclorotiazide è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave o con cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

##### *Anziani*

Nei pazienti anziani non sono necessari aggiustamenti di dose.

#### Popolazione pediatrica

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

#### Modo di somministrazione

Valsartan e Idroclorotiazide Aurobindo può essere assunto con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri medicinali derivati della sulfonamide 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 compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Ipokaliemia, iponatriemia e ipercalcemia refrattarie e iperuricemia sintomatica.
- Uso concomitante di Valsartan e Idroclorotiazide con medicinali contenenti aliskiren in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### **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 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 ipopotassiemia. Si raccomanda di controllare frequentemente i livelli ematici di potassio.

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 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 osservati per rilevare segni clinici di squilibri di fluidi o elettroliti.

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

#### 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 e/o morte. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca o post-infarto miocardico deve sempre includere l'esame della funzionalità renale. L'uso di Valsartan e

Idroclorotiazide in 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 la somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide possa essere associata con un peggioramento della funzionalità renale. Valsartan e Idroclorotiazide non deve essere utilizzato in questi pazienti.

#### Stenosi dell'arteria renale

Valsartan e Idroclorotiazide 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 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 (HOCM).

#### Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Quando Valsartan e Idroclorotiazide è usato in pazienti con compromissione renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico.

#### Trapianto di rene

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

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata senza colestasi, Valsartan e Idroclorotiazide 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 deve essere interrotto immediatamente e non deve essere più ripreso (vedere paragrafo 4.8).

#### 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 del dosaggio 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 funzione 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. Se si ritiene necessaria una nuova somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

### 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.

### Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

*L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata con una reazione idiosincratca, con conseguente 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 che si verificano in genere da alcune ore fino 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 di idroclorotiazide il più rapidamente possibile. . Può essere necessario prendere in considerazione dei trattamenti medici o chirurgici immediati se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.*

### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

### Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

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

#### Valsartan e Idroclorotiazide Aurobindo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, 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 litio con ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riferiti aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Poiché la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, il rischio di tossicità da litio può presumibilmente essere ulteriormente aumentato con l'uso di Valsartan e Idroclorotiazide. 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 può aumentare l'effetto di altri agenti antipertensivi (ad esempio guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina, beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio e inibitori diretti della renina).

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

Possibile diminuzione della risposta alle amine pressorie. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente a precludere il loro utilizzo.

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

I FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che di idroclorotiazide se vengono somministrati contemporaneamente. Inoltre, l'uso concomitante di Valsartan e Idroclorotiazide e FANS può portare a un peggioramento della funzionalità renale e ad 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

##### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con antagonisti del recettore dell'angiotensina, ACE inibitori o aliskiren

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

##### Uso concomitante non raccomandato

###### *Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio e altre sostanze 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.

###### *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 (ad

es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ad 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 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 digossina e l'indometacina possono interagire con l'idroclorotiazide di Valsartan e Idroclorotiazide (vedere le interazioni relative all'idroclorotiazide).

#### Interazioni relative all'idroclorotiazide

##### *Uso concomitante che richiede cautela*

##### *Medicinali che influenzano il livello sierico del potassio*

L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere intensificato dalla somministrazione concomitante di diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, acido salicilico e derivati.

Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-valsartan, è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio (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 antiaritmici di classe Ia e di classe III e alcuni antipsicotici.

##### *Medicinali che influenzano il livello sierico del sodio*

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

##### *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. 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.

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

I tiazidici possono influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali antidiabetici. La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale funzionale associata 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 medicinali uricosurici, in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

##### *Anticolinergici ed altri medicinali che influenzano la motilità gastrica*

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), 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 cisapride possano diminuire la biodisponibilità dei diuretici tiazidici.

#### *Amantadina*

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

#### *Resine a scambio ionico*

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

#### *Farmaci citotossici*

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (per es. ciclofosfamide, metotrexato) e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

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

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti della muscolatura scheletrica, come i derivati del curaro.

#### *Ciclosporina*

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

#### *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 in pazienti trattati contemporaneamente con idroclorotiazide e metildopa.

#### *Mezzi di contrasto iodati*

In caso di disidratazione indotta da diuretici, aumenta il rischio di insufficienza 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 e 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 durante l'allattamento al seno 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.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Valsartan e Idroclorotiazide 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 capogiri o stanchezza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

#### Reazioni avverse al farmaco

Le reazioni avverse al farmaco sono classificate in base alla frequenza, a partire dalle 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 al farmaco sono riportate in ordine decrescente di gravità.

#### Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan e idroclorotiazide

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

Non comune Disidratazione

##### **Patologie del sistema nervoso**

Molto raro Capogiri

Non comune	Parestesia
Non nota	Sincope
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	Visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Tinnito
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	Ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Tosse
Non nota	Edema polmonare non cardiogenico
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto raro	Diarrea
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non nota	Compromissione della funzionalità renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Affaticamento
<b>Esami diagnostici</b>	
Non nota	Aumento nel siero dell'acido urico, della bilirubina e della creatinina, ipokaliemia, iponatriemia, aumento dell'azoto ureico nel sangue, neutropenia
<u>Ulteriori informazioni sui singoli componenti</u>	
Gli effetti indesiderati già riportati per uno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche con Valsartan e Idroclorotiazide, anche se non sono stati osservati negli studi clinici o durante il periodo post-commercializzazione.	
<u>Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan</u>	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non nota	Altre ipersensibilità/reazioni allergiche inclusa malattia del siero
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non nota	Aumento del potassio nel siero, iponatriemia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Vertigini
<b>Patologie vascolari</b>	
Non nota	Vasculite

**Patologie gastrointestinali**

Non comune Dolore addominale

**Patologie epatobiliari**

Non nota Aumento dei valori della funzionalità epatica

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Non nota Angioedema, dermatite bollosa, rash, prurito

**Patologie renali e urinarie**

Non nota Insufficienza 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. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, inclusa idroclorotiazide:

**Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)**

Non nota Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

**Patologie del sistema emolinfopoietico**

Raro Trombocitopenia a volte con porpora  
Molto raro Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, depressione del midollo spinale  
Non nota Anemia aplastica

**Disturbi del sistema immunitario**

Molto raro Reazioni di ipersensibilità

**Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Molto comune Ipokaliemia, aumento dei lipidi ematici (soprattutto ad alte dosi)  
Comune Iponatriemia, ipomagnesiemia, iperuricemia  
Raro Ipercalcemia, iperglicemia, glicosuria e peggioramento dello stato metabolico diabetico  
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 Stress respiratorio inclusi polmonite ed edema polmonare

#### **Patologie gastrointestinali**

Comune

Perdita di appetito, lieve nausea e vomito,

Raro

Costipazione, disagio gastrointestinale, diarrea

Molto raro

Pancreatite

#### **Patologie epatobiliari**

Raro

Colestasi intraepatica o itterizia

#### **Patologie renali e urinarie**

Non nota

Disfunzione renale, insufficienza renale acuta

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Comune

Orticaria e altre forme di rash

Raro

Fotosensibilità

Molto raro

Vasculite necrotizzante e necrosi epidermica tossica, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso, riattivazione di lupus cutaneo eritematoso

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

#### 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan può provocare una marcata ipotensione, che può portare a depressione del 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 e 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 devono essere somministrate rapidamente soluzioni saline.

Il valsartan non può essere rimosso 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: C09DA03

#### Valsartan e idroclorotiazide

##### **Solo per 80 mg/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 e 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 e 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 e 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 e idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan e 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 e idroclorotiazide 80/12,5 mg (64%) rispetto al placebo (29%) e idroclorotiazide (41%).

##### **Solo per 160 mg/12,5 mg e 160 mg/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 e 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 e 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 e idroclorotiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) che con valsartan e 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 e 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 dose di valsartan e idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con

L'associazione valsartan e idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e valsartan e 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 e idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan e 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%).

#### **Solo per 320 mg/12,5 mg e 320 mg/25 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 e idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) che con valsartan e 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 e 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 e idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan e idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e valsartan e 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 e idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e valsartan e 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%).

80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg e 320 mg/25 mg:

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 e 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. È noto che il valsartan non si lega o non blocca altri 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.

La 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 funzione 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 dei tre dosaggi 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.

#### Altro: duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

#### Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. È stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito di legame primario per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, forse per competizione con il sito del Cl<sup>-</sup>, alterando 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, in 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 cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50.000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Valsartan e idroclorotiazide

La disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide viene ridotta del 30% circa in caso di somministrazione contemporanea con valsartan. La cinetica del valsartan non viene notevolmente influenzata 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<sub>max</sub>) 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.

### *Escrezione*

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 ( $t_{max}$  = circa 2 ore). L'aumento dell'AUC medio è risultato lineare e proporzionale alla dose nel range terapeutico. L'effetto del cibo sull'assorbimento di idroclorotiazide, se presente, 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%), prevalentemente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori ai livelli plasmatici.

#### *Eliminazione*

L'idroclorotiazide è eliminata prevalentemente come composto non modificato. 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 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*

Alla dose raccomandata di valsartan e idroclorotiazide, non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) compresa tra 30 e 70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione dell'associazione fissa di valsartan e idroclorotiazide in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (GFR < 30 ml/min) ed in quelli sottoposti a dialisi. Il valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e non viene rimosso mediante dialisi, 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 escrezione urinaria diminuisce. Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata si è osservato un aumento dell'AUC di 3 volte. Nei pazienti con grave compromissione renale si è osservato un aumento dell'AUC di 8 volte. L'idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.3).

#### *Compromissione epatica*

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica lieve (n=6) o moderata (n=5) l'esposizione al valsartan è aumentata di circa 2 volte rispetto ai volontari sani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non sono disponibili dati sull'uso di valsartan nei pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.3). La 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 nei ratti e nelle bertucce 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 nelle bertucce 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 nelle bertucce), 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>. Nella bertuccia, 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 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 bertuccia). Nel ratto, queste dosi rappresentano rispettivamente 0,3 e 12 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m<sup>2</sup>. Nella bertuccia, 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).

Nelle bertucce 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 bertuccia). Nella bertuccia, 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, rottura 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, rottura 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 e idroclorotiazide nei ratti e nei conigli. Studi sullo sviluppo embrio-fetale (segmento II) con valsartan e idroclorotiazide nel ratto e nel coniglio, non hanno evidenziato teratogenicità; tuttavia, è stata osservata fetotossicità associata a tossicità materna.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

### **Nucleo della compressa**

Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Crospovidone  
Silice colloidale anidra  
Ipromellosa  
Sodio lauril solfato  
Magnesio stearato  
Talco

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

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

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

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

### **Film di rivestimento**

80/12,5 mg e 160/12,5 mg

Ipromellosa  
Polietilene glicole (8000)  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo  
Ossido di ferro rosso

160 mg/25 mg

Ipromellosa  
Polietilene glicole (4000)  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo  
Ossido di ferro nero  
Ossido di ferro rosso

320 mg/12,5 mg

Ipromellosa  
Polietilene glicole (4000)  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso  
Ossido di ferro nero

320 mg/25 mg

Ipromellosa  
Polietilene glicole (4000)  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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).*

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.

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

Le compresse di Valsartan e Idroclorotiazide sono disponibili in confezioni in blister incolore in PVC/Aclar – alluminio.

#### Confezione:

*Blister:* 28 compresse

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**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.  
Via San Giuseppe, 102  
21047 - Saronno (VA)  
Italia

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

AIC n. 042278010 “80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 042278022 “160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 042278034 “160 mg/25 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 042278046 “320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL  
AIC n. 042278059 “320 mg/25 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

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

Data della prima autorizzazione: 09/04/2013

Data del rinnovo più recente: 20/09/2017

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