

Ok solo per C1B/2014/2609

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

DIUVAL 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore rosa, oblunghe e convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

La combinazione in dose fissa di DIUVAL trova indicazione in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

La dose consigliata di DIUVAL 80 mg/12,5 mg è di una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione dei 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. Quando clinicamente indicato, si consideri il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa in quei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli, a condizione di seguire la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

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

L'effetto antipertensivo si osserva sostanzialmente 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

Metodo di somministrazione

DIUVAL può essere assunto con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare (VFG) ≥ 30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, DIUVAL è controindicato nei pazienti con grave compromissione renale (VFG < 30 mL/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3)..

Diabete mellito

L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti pediatrici

Non si raccomanda l'impiego di DIUVAL nei bambini con meno di 18 anni non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4.e 4.6).
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
- Ipotassiemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di DIUVAL con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso contemporaneo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) è non raccomandato. I livelli di potassio devono essere opportunamente monitorati.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipopotassiemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico. La terapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata associata con iponatremia 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 nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.

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, quali coloro che ricevono elevate dosi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con DIUVAL. Bisogna correggere la deplezione salina e/o idrica prima del trattamento con DIUVAL.

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 esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori

dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, ad 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/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/idroclorotiazide possa essere associata ad un peggioramento della funzionalità renale. DIUVAL non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

DIUVAL non deve essere utilizzato come antipertensivo 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 DIUVAL in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con tutti gli altri vasodilatatori, si richiede particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica o mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafo 4.2). Quando valsartan/idroclorotiazide è utilizzato in pazienti con compromissione renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico. L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACE inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG < 60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Trapianto di rene

A tutt'oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego di valsartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, DIUVAL 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 DIUVAL 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 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 adattare il dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemici orali.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti 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).

In generale

È 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.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

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

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. 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/idroclorotiazide. In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri agenti antipertensivi

Valsartan/idroclorotiazide può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina, betabloccanti, calcio-antagonisti e inibitori diretti della renina).

Amine Pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

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

Antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico in dosi (> 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

Doppio 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).

È richiesta cautela quando si somministrano contemporaneamente ARB, incluso valsartan, con altri agenti che bloccano il RAAS come gli ACEI o aliskiren (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACEI con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio

Se si ritiene che l'associazione di valsartan con un medicinale che influisce sui livelli di potassio sia necessaria, si raccomanda di controllare i livelli ematici di potassio.

Trasportatori

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

Nessuna interazione

Nell'ambito di studi di interazione farmacologica con valsartan, non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative tra valsartan e una qualsiasi delle seguenti sostanze: Cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di DIUVAL (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative a idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico del potassio

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

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

Prodotti medicinali che 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 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

Ipotassiemia o ipomagnesiemia indotte da 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.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina)

I diuretici tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adattare la dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'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. Potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Farmaci 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 di 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 (ad es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

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

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe determinare un aumento del rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, 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

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione ad AIIIRA 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 paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia..

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno. Non è quindi raccomandato l'uso di DIUVAL 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 condotti studi su valsartan/idroclorotiazide relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, deve essere tenuto presente che si possono occasionalmente manifestare capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse al farmaco sono classificate in base alla frequenza, iniziando dalle più comuni, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non è possibile stabilire la frequenza sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan/idroclorotiazide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto raro	Capogiri
Non comune	Parestesia
Non nota	Sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Non nota	Edema polmonare non cardiogeno
Patologie gastrointestinali	
Molto raro	Diarrea
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia

Patologie renali e urinarie	
Non nota	Compromissione della funzionalità renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento
Esami diagnostici	
Non nota	Aumento dell'acido urico sierico, Aumento della creatinina sierica e della bilirubina sierica, Ipopotassiemia, 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 DIUVAL, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di postmarketing.

Tabella 2. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan

Patologie emolinfopoietiche	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Altre reazioni allergiche/di ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico, iponatremia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale

Tabella 3. Frequenza degli effetti indesiderati con idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata ampiamente prescritta per molti anni, spesso a dosi più elevate di quelle somministrate con DIUVAL. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide:

Patologie emolinfopoietiche	
Raro	Trombocitopenia, talvolta associata a porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, insufficienza midollare
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
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione posturale
Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio, tra cui polmonite ed edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Riduzione dell'appetito, leggera nausea e vomito
Raro	Stipsi, malessere gastrointestinale, diarrea
Molto raro	Pancreatite
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	Fotosensibilizzazione
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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan potrebbe causare una marcata ipotensione con conseguente depressione del livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. Inoltre, in seguito a sovradosaggio del componente 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 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 media 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 arteriosa <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 media 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 in doppio cieco, randomizzato, fattoriale, controllato verso placebo che ha confrontato diverse dosi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) e 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%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide 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 idroclorotiazide, 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.

Valsartan

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 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. E' 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 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. 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 il 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 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 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. Un'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 indesiderati.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria il valsartan ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (EUA) con valsartan (80-160 mg/die) vs. amlodipina (5-10 mg/die), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 mcg/min; amlodipina: 55,4 mcg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 mcmol/l). Dopo 24 settimane, l'EUA è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 mcg/min; 95% IC: da 40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 mcg/min; 95% IC: da -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 (EUA) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 mcg/min; 20-700 mcg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 mcmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/die) 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'EUA in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'EUA si è significativamente ridotta 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 risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'EUA nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ON going 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 primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na^+Cl^- , forse per competizione con il sito 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.

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 (C_{max}) 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

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha}$ <1 ora e $t_{1/2\beta}$ 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 è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (T_{max} 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. La biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide dopo somministrazione orale 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 3 volte superiori rispetto 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 una emivita che varia mediamente da 6 a 15 ore. La cinetica dell'idroclorotiazide non cambia nella somministrazione a dosi ripetute e, se somministrata una volta al giorno, l'accumulo è minimo. Oltre il 95% della dose assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto 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/idroclorotiazide non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30-70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave compromissione renale (VFG <30 ml/min) e nei pazienti 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 eliminazione urinaria diminuisce. Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata si è osservato un aumento dell'AUC di 3 volte. Nei pazienti con grave compromissione renale si è osservato un aumento dell'AUC di 8 volte. L'idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica 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 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 dell'urea plasmatica, della creatinina plasmatica e del potassio sierico, aumenti del volume urinario e degli elettroliti urinari da 30 mg/kg/die di valsartan + 9 mg/kg/die di idroclorotiazide nel ratto e 10 + 3 mg/kg/die 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/m². 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/m². (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/m². 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/m² (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). 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/m². Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². (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/m² (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 della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa 6cP
Talco
Macrogol 8000
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido giallo (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DIUVAL 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister trasparente in PCTFE/Vinile LHD/Alluminio in confezioni da 14 e 28 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i materiali di rifiuto derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Benedetti & Co. S.p.A., Via Bolognese 250 - 51100 Pistoia
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 041949013 "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse **in blister PCTFE/VLHD/AL**

A.I.C. n. 041949025 "80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse **in blister PCTFE/VLHD/AL**

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Ok solo per C1B/2014/2609

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

DIUVAL 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore rosso, oblunghe e convesse, incise su di un lato.

La linea di incisione ha il solo scopo di facilitare la rottura per la deglutizione e non di dividere la compressa in metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

La combinazione in dose fissa di DIUVAL trova indicazione in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

La dose consigliata di DIUVAL 160 mg/12,5 mg è di una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione dei 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. Quando clinicamente indicato, si consideri il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa in quei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli, a condizione di seguire la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

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

L'effetto antipertensivo si osserva sostanzialmente 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

Metodo di somministrazione

DIUVAL può essere assunto con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare (VFG) \geq 30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, DIUVAL è controindicato nei pazienti con grave compromissione renale (VFG $<$ 30 mL/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG $<$ 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3)..

Diabete mellito

L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti pediatrici

Non si raccomanda l'impiego di DIUVAL nei bambini con meno di 18 anni non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4.e 4.6).
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
- Ipotassiemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di DIUVAL con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso contemporaneo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) è non raccomandato. I livelli di potassio devono essere opportunamente monitorati.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipotassiemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico. La terapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata associata con iponatremia 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 nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.

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, quali coloro che ricevono elevate dosi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con DIUVAL. Bisogna correggere la deplezione salina e/o idrica prima del trattamento con DIUVAL.

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 esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori

dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, ad 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/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/idroclorotiazide possa essere associata ad un peggioramento della funzionalità renale. DIUVAL non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

DIUVAL non deve essere utilizzato come antipertensivo 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 DIUVAL in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con tutti gli altri vasodilatatori, si richiede particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica o mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafo 4.2). Quando valsartan/idroclorotiazide è utilizzato in pazienti con compromissione renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico. L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACE inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG < 60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Trapianto di rene

A tutt'oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego di valsartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, DIUVAL 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 DIUVAL 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 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 adattare il dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemici orali.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

Fotosensibilità

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

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) 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 AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

In generale

È 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.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

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

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. 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/idroclorotiazide. In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri agenti antipertensivi

Valsartan/idroclorotiazide può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina, betabloccanti, calcio-antagonisti e inibitori diretti della renina).

Amine Pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

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

Antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico in dosi (> 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

Doppio 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).

È richiesta cautela quando si somministrano contemporaneamente ARB, incluso valsartan, con altri agenti che bloccano il RAAS come gli ACEI o aliskiren (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACEI con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio

Se si ritiene che l'associazione di valsartan con un medicinale che influisce sui livelli di potassio sia necessaria, si raccomanda di controllare i livelli ematici di potassio.

Trasportatori

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

Nessuna interazione

Nell'ambito di studi di interazione farmacologica con valsartan, non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative tra valsartan e una qualsiasi delle seguenti sostanze: Cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di DIUVAL (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative a idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico del potassio

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

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

Prodotti medicinali che 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 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

Ipotassiemia o ipomagnesiemia indotte da 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.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina)

I diuretici tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adattare la dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'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, sulfonpirazone e allopurinolo)

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

Farmaci 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 di 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 (ad es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

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

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe determinare un aumento del rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, 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

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione ad AIIIRA 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 paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia..

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno. Non è quindi raccomandato l'uso di DIUVAL 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 condotti studi su valsartan/idroclorotiazide relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, deve essere tenuto presente che si possono occasionalmente manifestare capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse al farmaco sono classificate in base alla frequenza, iniziando dalle più comuni, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non è possibile stabilire la frequenza sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan/idroclorotiazide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto raro	Capogiri
Non comune	Parestesia
Non nota	Sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Non nota	Edema polmonare non cardiogeno
Patologie gastrointestinali	
Molto raro	Diarrea
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Compromissione della funzionalità renale

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento
Esami diagnostici	
Non nota	Aumento dell'acido urico sierico, Aumento della creatinina sierica e della bilirubina sierica, Ipotassiemia, 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 DIUVAL, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di postmarketing.

Tabella 2. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan

Patologie emolinfopoietiche	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Altre reazioni allergiche/di ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico, iponatremia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale

Tabella 3. Frequenza degli effetti indesiderati con idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata ampiamente prescritta per molti anni, spesso a dosi più elevate di quelle somministrate con DIUVAL. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide:

Patologie emolinfopoietiche	
Raro	Trombocitopenia, talvolta associata a porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, insufficienza midollare
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
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione posturale
Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio, tra cui polmonite ed edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Riduzione dell'appetito, leggera nausea e vomito
Raro	Stipsi, malessere gastrointestinale, diarrea
Molto raro	Pancreatite
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	Fotosensibilizzazione
Molto raro	Vasculite necrotizzante e necrosi 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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan potrebbe causare una marcata ipotensione con conseguente depressione del livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. Inoltre, in seguito a sovradosaggio del componente 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 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione arteriosa <140/90 mmHg o riduzione della pressione sistolica \geq 20 mmHg o riduzione della pressione diastolica \geq 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 media 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 \geq 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 in doppio cieco, randomizzato, fattoriale, controllato verso placebo che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione \geq 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%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide 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 idroclorotiazide, 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.

Valsartan

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 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. E' 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 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. 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 il 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 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 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. Un'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 indesiderati.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria il valsartan ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (EUA) con valsartan (80-160 mg/die) vs. amlodipina (5-10 mg/die), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 mcg/min; amlodipina: 55,4 mcg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 mcmol/l). Dopo 24 settimane, l'EUA è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 mcg/min; 95% IC: da 40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 mcg/min; 95% IC: da -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 (EUA) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 mcg/min; 20-700 mcg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 mcmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/die) 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'EUA in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'EUA si è significativamente ridotta 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 risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'EUA nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ON going 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 primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na^+Cl^- , forse per competizione con il sito 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.

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 (C_{max}) 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

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha}$ <1 ora e $t_{1/2\beta}$ 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 è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (T_{max} 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. La biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide dopo somministrazione orale 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 3 volte superiori rispetto 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 una emivita che varia mediamente da 6 a 15 ore. La cinetica dell'idroclorotiazide non cambia nella somministrazione a dosi ripetute e, se somministrata una volta al giorno, l'accumulo è minimo. Oltre il 95% della dose assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto 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/idroclorotiazide non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30-70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave compromissione renale (VFG <30 ml/min) e nei pazienti 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 eliminazione urinaria diminuisce. Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata si è osservato un aumento dell'AUC di 3 volte. Nei pazienti con grave compromissione renale si è osservato un aumento dell'AUC di 8 volte. L'idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica 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 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/m². 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/m². (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/m². 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/m² (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). 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/m². Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². (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/m² (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 della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa 6cP
Talco
Macrogol 8000
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DIUVAL 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister trasparente in PCTFE/Vinile LHD/Alluminio in confezioni da 14 e 28 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i materiali di rifiuto derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Benedetti & Co. S.p.A., Via Bolognese 250 - 51100 Pistoia
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 041949037 "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PCTFE/VLHD/AL

A.I.C. n. 041949049 "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PCTFE/VLHD/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).

Ok solo per C1B/2014/2609

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

DIUVAL 160 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore arancio, oblunghe e convesse, incise su di un lato.

La linea di incisione ha il solo scopo di facilitare la rottura per la deglutizione e non di dividere la compressa in metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

La combinazione in dose fissa di DIUVAL trova indicazione in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

"(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

La dose consigliata di DIUVAL 160 mg/25 mg è di una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione dei 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. Quando clinicamente indicato, si consideri il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa in quei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli, a condizione di seguire la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

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

L'effetto antipertensivo si osserva sostanzialmente 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

Metodo di somministrazione

DIUVAL può essere assunto con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare (VFG) \geq 30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, DIUVAL è controindicato nei pazienti con grave compromissione renale (VFG $<$ 30 mL/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG $<$ 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3)..

Diabete mellito

L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti pediatrici

Non si raccomanda l'impiego di DIUVAL nei bambini con meno di 18 anni non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4.e 4.6).
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
- Ipopotassiemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di DIUVAL con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso contemporaneo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) è non raccomandato. I livelli di potassio devono essere opportunamente monitorati.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipopotassiemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico. La terapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata associata con iponatremia 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 nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.

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, quali coloro che ricevono elevate dosi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con DIUVAL. Bisogna correggere la deplezione salina e/o idrica prima del trattamento con DIUVAL.

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 esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, ad 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/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/idroclorotiazide possa essere associata ad un peggioramento della funzionalità renale. DIUVAL non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

DIUVAL non deve essere utilizzato come antipertensivo 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 DIUVAL in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con tutti gli altri vasodilatatori, si richiede particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica o mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafo 4.2). Quando valsartan/idroclorotiazide è utilizzato in pazienti con compromissione renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico. L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACE inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG < 60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Trapianto di rene

A tutt'oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego di valsartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, DIUVAL 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 DIUVAL 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 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 adattare il dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemici orali.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si

ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) 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 AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

In generale

È 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.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

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

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplici blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplici blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. 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/idroclorotiazide. In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri agenti antipertensivi

Valsartan/idroclorotiazide può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina, betabloccanti, calcio-antagonisti e inibitori diretti della renina).

Amine Pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

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

Antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico in dosi (> 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

Doppio 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).

È richiesta cautela quando si somministrano contemporaneamente ARB, incluso valsartan, con altri agenti che bloccano il RAAS come gli ACEI o aliskiren (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACEI con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio

Se si ritiene che l'associazione di valsartan con un medicinale che influisce sui livelli di potassio sia necessaria, si raccomanda di controllare i livelli ematici di potassio.

Trasportatori

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

Nessuna interazione

Nell'ambito di studi di interazione farmacologica con valsartan, non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative tra valsartan e una qualsiasi delle seguenti sostanze: Cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di DIUVAL (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative a idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico del potassio

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

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

Prodotti medicinali che 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 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

Ipotassiemia o ipomagnesiemia indotte da 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.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina)

I diuretici tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adattare la dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'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. Potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Farmaci 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 di 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 (ad es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

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

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe determinare un aumento del rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, 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

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 piccolo 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 a trattamenti antipertensivi 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 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 hanno assunto AIIRA devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia..

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno. Non è quindi raccomandato l'uso di DIUVAL 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 condotti studi su valsartan/idroclorotiazide relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, deve essere tenuto presente che si possono occasionalmente manifestare capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse al farmaco sono classificate in base alla frequenza, iniziando dalle più comuni, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non è possibile stabilire la frequenza sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan/idroclorotiazide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto raro	Capogiri
Non comune	Parestesia
Non nota	Sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Non nota	Edema polmonare non cardiogeno
Patologie gastrointestinali	
Molto raro	Diarrea
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Compromissione della funzionalità renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento
Esami diagnostici	
Non nota	Aumento dell'acido urico sierico, Aumento della creatinina sierica e della bilirubina sierica, Ipotassiemia, 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 DIUVAL, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di postmarketing.

Tabella 2. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan

Patologie emolinfopoietiche	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Altre reazioni allergiche/di ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico, iponatremia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale

Tabella 3. Frequenza degli effetti indesiderati con idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata ampiamente prescritta per molti anni, spesso a dosi più elevate di quelle somministrate con DIUVAL. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide:

Patologie emolinfopoietiche	
Raro	Trombocitopenia, talvolta associata a porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, insufficienza midollare
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
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione posturale

Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio, tra cui polmonite ed edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Riduzione dell'appetito, leggera nausea e vomito
Raro	Stipsi, malessere gastrointestinale, diarrea
Molto raro	Pancreatite
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	Fotosensibilizzazione
Molto raro	Vasculite necrotizzante e necrosi 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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan potrebbe causare una marcata ipotensione con conseguente depressione del livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. Inoltre, in seguito a sovradosaggio del componente 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 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) rispetto a

idroclorotiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione arteriosa <140/90 mmHg o riduzione della pressione sistolica \geq 20 mmHg o riduzione della pressione diastolica \geq 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 media 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 \geq 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 in doppio cieco, randomizzato, fattoriale, controllato verso placebo che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione \geq 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%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide 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 idroclorotiazide, 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.

Valsartan

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 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. E' 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 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. 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 il 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 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 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. Un'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 indesiderati.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria il valsartan ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione

nell'escrezione urinaria dell'albumina (EUA) con valsartan (80-160 mg/die) vs. amlodipina (5-10 mg/die), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 mcg/min; amlodipina: 55,4 mcg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 mcmol/l). Dopo 24 settimane, l'EUA è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 mcg/min; 95% IC: da 40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 mcg/min; 95% IC: da -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 (EUA) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 mcg/min; 20-700 mcg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 mcmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/die) 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'EUA in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'EUA si è significativamente ridotta 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 risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'EUA nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ON going 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 primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na^+Cl^- , forse per competizione con il sito 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.

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 (C_{max}) 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

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha} < 1$ ora e $t_{1/2\beta}$ 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 è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (T_{max} 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. La biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide dopo somministrazione orale 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 3 volte superiori rispetto 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 una emivita che varia mediamente da 6 a 15 ore. La cinetica dell'idroclorotiazide non cambia nella somministrazione a dosi ripetute e, se somministrata una volta al giorno, l'accumulo è minimo. Oltre il 95% della dose assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto 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/idroclorotiazide non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30-70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave compromissione renale (VFG <30 ml/min) e nei pazienti 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 eliminazione urinaria diminuisce. Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata si è osservato un aumento dell'AUC di 3 volte. Nei pazienti con grave compromissione renale si è osservato un aumento dell'AUC di 8 volte. L'idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica 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 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/m². 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/m². (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/m². 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/m² (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). 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/m². Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². (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/m² (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 della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa 6cP
Talco
Macrogol 8000
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)
Ferro ossido nero (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DIUVAL 160 mg/25 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister trasparente in PCTFE/Vinile LHD/Alluminio in confezioni da 14 e 28 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i materiali di rifiuto derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Benedetti & Co. S.p.A., Via Bolognese 250 - 51100 Pistoia
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 041949052 "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PCTFE/VLHD/AL
A.I.C. n. 041949064 "160 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PCTFE/VLHD/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

DIUVAL 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore rosa chiaro, oblunghe e convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

La combinazione in dose fissa di DIUVAL trova indicazione in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

"(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

La dose consigliata di DIUVAL 320 mg/12,5 mg è di una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione dei 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. Quando clinicamente indicato, si consideri il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa in quei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli, a condizione di seguire la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

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

L'effetto antipertensivo si osserva sostanzialmente 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

Metodo di somministrazione

DIUVAL può essere assunto con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare (VFG) \geq 30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, DIUVAL è controindicato nei pazienti con grave compromissione renale (VFG $<$ 30 mL/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG $<$ 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3)..

Diabete mellito

L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti pediatrici

Non si raccomanda l'impiego di DIUVAL nei bambini con meno di 18 anni non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4.e 4.6).
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
- Ipopotassiemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di DIUVAL con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso contemporaneo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) è non raccomandato. I livelli di potassio devono essere opportunamente monitorati.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipopotassiemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico. La terapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata associata con iponatremia 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 nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.

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, quali coloro che ricevono elevate dosi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con DIUVAL. Bisogna correggere la deplezione salina e/o idrica prima del trattamento con DIUVAL.

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 esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, ad 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/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/idroclorotiazide possa essere associata ad un peggioramento della funzionalità renale. DIUVAL non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

DIUVAL non deve essere utilizzato come antipertensivo 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 DIUVAL in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con tutti gli altri vasodilatatori, si richiede particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica o mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafo 4.2). Quando valsartan/idroclorotiazide è utilizzato in pazienti con compromissione renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico. L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACE inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG < 60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Trapianto di rene

A tutt'oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego di valsartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, DIUVAL 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 DIUVAL 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 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 adattare il dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemici orali.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

Fotosensibilità

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

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) 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 AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

In generale

È 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.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

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

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplici blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplici blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. 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/idroclorotiazide. In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri agenti antipertensivi

Valsartan/idroclorotiazide può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina, betabloccanti, calcio-antagonisti e inibitori diretti della renina).

Amine Pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

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

Antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico in dosi (> 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

Doppio 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).

È richiesta cautela quando si somministrano contemporaneamente ARB, incluso valsartan, con altri agenti che bloccano il RAAS come gli ACEI o aliskiren (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACEI con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio

Se si ritiene che l'associazione di valsartan con un medicinale che influisce sui livelli di potassio sia necessaria, si raccomanda di controllare i livelli ematici di potassio.

Trasportatori

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

Nessuna interazione

Nell'ambito di studi di interazione farmacologica con valsartan, non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative tra valsartan e una qualsiasi delle seguenti sostanze: Cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di DIUVAL (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative a idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico del potassio

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

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

Prodotti medicinali che 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 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

Ipotassiemia o ipomagnesiemia indotte da 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.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina)

I diuretici tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adattare la dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'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. Potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Farmaci 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 di 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 (ad es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

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

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe determinare un aumento del rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, 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

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione ad AIIIRA 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 paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia..

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno. Non è quindi raccomandato l'uso di DIUVAL 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 condotti studi su valsartan/idroclorotiazide relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, deve essere tenuto presente che si possono occasionalmente manifestare capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse al farmaco sono classificate in base alla frequenza, iniziando dalle più comuni, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non è possibile stabilire la frequenza sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan/idroclorotiazide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto raro	Capogiri
Non comune	Parestesia
Non nota	Sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Non nota	Edema polmonare non cardiogeno
Patologie gastrointestinali	
Molto raro	Diarrea
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia
Patologie renali e urinarie	

Non nota	Compromissione della funzionalità renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento
Esami diagnostici	
Non nota	Aumento dell'acido urico sierico, Aumento della creatinina sierica e della bilirubina sierica, Ipotassiemia, 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 DIUVAL, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di postmarketing.

Tabella 2. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan

Patologie emolinfopoietiche	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Altre reazioni allergiche/di ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico, iponatremia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale

Tabella 3. Frequenza degli effetti indesiderati con idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata ampiamente prescritta per molti anni, spesso a dosi più elevate di quelle somministrate con DIUVAL. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide:

Patologie emolinfopoietiche	
Raro	Trombocitopenia, talvolta associata a porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, insufficienza midollare
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
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione posturale
Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio, tra cui polmonite ed edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Riduzione dell'appetito, leggera nausea e vomito
Raro	Stipsi, malessere gastrointestinale, diarrea
Molto raro	Pancreatite
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	Fotosensibilizzazione
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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan potrebbe causare una marcata ipotensione con conseguente depressione del livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. Inoltre, in seguito a sovradosaggio del componente 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 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 320 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Anche la differenza nella riduzione della pressione sistolica tra i dosaggi 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 in doppio cieco, randomizzato, fattoriale, controllato con placebo che confrontava varie combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide con i rispettivi componenti singoli, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e alle rispettive monoterapie, ad esempio con 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%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide 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 idroclorotiazide, 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.

Valsartan

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 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. E' 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 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. 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 il 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 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 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. Un'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 indesiderati.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria il valsartan ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (EUA) con valsartan (80-160 mg/die) vs. amlodipina (5-10 mg/die), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 mcg/min; amlodipina: 55,4 mcg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 mcmol/l). Dopo 24 settimane, l'EUA è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 mcg/min; 95% IC: da 40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 mcg/min; 95% IC: da -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 (EUA) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 mcg/min; 20-700 mcg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 mcmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/die) 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'EUA in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'EUA si è significativamente ridotta 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 risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'EUA nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ON going 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 primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na⁺Cl⁻, forse per competizione con il sito 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.

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 (C_{max}) 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

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha}$ <1 ora e $t_{1/2\beta}$ 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 è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (T_{max} 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. La biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide dopo somministrazione orale 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 3 volte superiori rispetto 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 una emivita che varia mediamente da 6 a 15 ore. La cinetica dell'idroclorotiazide non cambia nella somministrazione a dosi ripetute e, se somministrata una volta al giorno, l'accumulo è minimo. Oltre il 95% della dose assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto 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/idroclorotiazide non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30-70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave compromissione renale (VFG <30 ml/min) e nei pazienti 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 eliminazione urinaria diminuisce. Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata si è osservato un aumento dell'AUC di 3 volte. Nei pazienti con grave compromissione renale si è osservato un aumento dell'AUC di 8 volte. L'idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica 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 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 dell'urea plasmatica, della creatinina plasmatica e del potassio sierico, aumenti del volume urinario e degli elettroliti urinari da 30 mg/kg/die di valsartan + 9 mg/kg/die di idroclorotiazide nel ratto e 10 + 3 mg/kg/die 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/m². 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/m². (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/m². 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/m² (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). 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/m². Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². (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/m² (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 della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa 6cP
Talco
Macrogol 8000
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

DIUVAL 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister trasparente in PCTFE/Vinile LHD/Alluminio in confezioni da 14 e 28 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i materiali di rifiuto derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Benedetti & Co. S.p.A., Via Bolognese 250 - 51100 Pistoia
Italia

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 041949076 "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister
PCTFE/VLHD/AL

A.I.C. n. 041949088 "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister
PCTFE/VLHD/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

DIUVAL 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore giallo chiaro, oblunghe e convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

La combinazione in dose fissa di DIUVAL trova indicazione in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

"(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

La dose consigliata di DIUVAL 320 mg/25 mg è di una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione dei 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. Quando clinicamente indicato, si consideri il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa in quei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da valsartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli, a condizione di seguire la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

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

L'effetto antipertensivo si osserva sostanzialmente 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.

In caso non venga visto alcun effetto rilevante supplementare con DIUVAL 320 mg/25 mg dopo 8 settimane, deve essere preso in considerazione il trattamento con un antiipertensivo supplementare o alternativo (vedere paragrafo 5.1).

Metodo di somministrazione

DIUVAL può essere assunto con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare (VFG) \geq 30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, DIUVAL è controindicato nei pazienti con grave compromissione renale (VFG $<$ 30 mL/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG $<$ 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3)..

Diabete mellito

L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti pediatrici

Non si raccomanda l'impiego di DIUVAL nei bambini con meno di 18 anni non essendo disponibili dati di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4.e 4.6).
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
- Ipopotassiemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di DIUVAL con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni d'impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso contemporaneo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) è non raccomandato. I livelli di potassio devono essere opportunamente monitorati.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipopotassiemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico. La terapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata associata con iponatremia 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 nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.

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, quali coloro che ricevono elevate dosi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con DIUVAL. Bisogna correggere la deplezione salina e/o idrica prima del trattamento con DIUVAL.

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 esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, ad 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/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/idroclorotiazide possa essere associata ad un peggioramento della funzionalità renale. DIUVAL non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

DIUVAL non deve essere utilizzato come antipertensivo 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 DIUVAL in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con tutti gli altri vasodilatatori, si richiede particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica o mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina >30 ml/min (vedere paragrafo 4.2). Quando valsartan/idroclorotiazide è utilizzato in pazienti con compromissione renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico. L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACE inibitori con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (VFG < 60 mL/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Trapianto di rene

A tutt'oggi non esiste esperienza sulla sicurezza d'impiego di valsartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, DIUVAL 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 DIUVAL 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 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 adattare il dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemici orali.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si

ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) 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 AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

In generale

È 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.

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

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

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplici blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplici blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. 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/idroclorotiazide. In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri agenti antiipertensivi

Valsartan/idroclorotiazide può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antiipertensive (ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina, betabloccanti, calcio-antagonisti e inibitori diretti della renina).

Amine Pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

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

Antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico in dosi (> 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

Doppio 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).

È richiesta cautela quando si somministrano contemporaneamente ARB, incluso valsartan, con altri agenti che bloccano il RAAS come gli ACEI o aliskiren (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACEI con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con dannorenale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio

Se si ritiene che l'associazione di valsartan con un medicinale che influisce sui livelli di potassio sia necessaria, si raccomanda di controllare i livelli ematici di potassio.

Trasportatori

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

Nessuna interazione

Nell'ambito di studi di interazione farmacologica con valsartan, non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative tra valsartan e una qualsiasi delle seguenti sostanze: Cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di DIUVAL (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative a idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico del potassio

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

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

Prodotti medicinali che 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 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

Ipotassiemia o ipomagnesiemia indotte da 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.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina)

I diuretici tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adattare la dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'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. Potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Farmaci 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 di 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 (ad es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

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

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe determinare un aumento del rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, 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

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione ad AIIIRA 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 paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia..

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno. Non è quindi raccomandato l'uso di DIUVAL 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 condotti studi su valsartan/idroclorotiazide relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, deve essere tenuto presente che si possono occasionalmente manifestare capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse al farmaco sono classificate in base alla frequenza, iniziando dalle più comuni, secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non è possibile stabilire la frequenza sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan/idroclorotiazide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto raro	Capogiri
Non comune	Parestesia
Non nota	Sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Non nota	Edema polmonare non cardiogeno
Patologie gastrointestinali	
Molto raro	Diarrea
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Compromissione della funzionalità renale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento
Esami diagnostici	
Non nota	Aumento dell'acido urico sierico, Aumento della creatinina sierica e della bilirubina sierica, Ipotassiemia, 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 DIUVAL, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di postmarketing.

Tabella 2. Frequenza degli effetti indesiderati con valsartan

Patologie emolinfopoietiche	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Altre reazioni allergiche/di ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico, iponatremia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, dermatite bollosa, eruzione cutanea, prurito
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale

Tabella 3. Frequenza degli effetti indesiderati con idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata ampiamente prescritta per molti anni, spesso a dosi più elevate di quelle somministrate con DIUVAL. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide:

Patologie emolinfopoietiche	
Raro	Trombocitopenia, talvolta associata a porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, insufficienza midollare
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
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione posturale

Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio, tra cui polmonite ed edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Riduzione dell'appetito, leggera nausea e vomito
Raro	Stipsi, malessere gastrointestinale, diarrea
Molto raro	Pancreatite
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	Fotosensibilizzazione
Molto raro	Vasculite necrotizzante e necrosi 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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan potrebbe causare una marcata ipotensione con conseguente depressione del livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. Inoltre, in seguito a sovradosaggio del componente 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 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 320 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) e

valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Anche la differenza nella riduzione della pressione sistolica tra i dosaggi 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 in doppio cieco, randomizzato, fattoriale, controllato con placebo che confrontava varie combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide con i rispettivi componenti singoli, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica media con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e alle rispettive monoterapie, ad esempio con 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%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide 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 idroclorotiazide, 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.

Valsartan

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 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 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. 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 il 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 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 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. Un'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 indesiderati.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria il valsartan ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (EUA) con valsartan (80-160 mg/die) vs. amlodipina (5-10 mg/die), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 mcg/min; amlodipina: 55,4 mcg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 mcmol/l). Dopo 24 settimane, l'EUA è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 mcg/min; 95% IC: da 40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 mcg/min; 95% IC: da -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 (EUA) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 mcg/min; 20-700 mcg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 mcmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/die) 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'EUA in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'EUA si è significativamente ridotta 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 risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'EUA nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ON going 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 primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na⁺Cl⁻, forse per competizione con il sito 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.

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 (C_{max}) 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

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha}$ <1 ora e $t_{1/2\beta}$ 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 è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (T_{max} 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. La biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide dopo somministrazione orale 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 3 volte superiori rispetto 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 una emivita che varia mediamente da 6 a 15 ore. La cinetica dell'idroclorotiazide non cambia nella somministrazione a dosi ripetute e, se somministrata una volta al giorno, l'accumulo è minimo. Oltre il 95% della dose assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto 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/idroclorotiazide non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30-70 ml/min. Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave compromissione renale (VFG <30 ml/min) e nei pazienti 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 eliminazione urinaria diminuisce. Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata si è osservato un aumento dell'AUC di 3 volte. Nei pazienti con

grave compromissione renale si è osservato un aumento dell'AUC di 8 volte. L'idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica 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 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/m². 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/m². (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/m². 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/m² (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). 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/m². Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². (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/m² (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 della compressa:

Cellulosa microcristallina

Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa 6cP
Talco
Macrogol 8000
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto de contenitore

DIUVAL 320 mg/25 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister trasparente in PCTFE/Vinile LHD/Alluminio in confezioni da 14 e 28 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i materiali di rifiuto derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Benedetti & Co. S.p.A., Via Bolognese 250 - 51100 Pistoia (Italia)

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 041949090 "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PCTFE/VLHD/AL

A.I.C. n. 041949102 "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PCTFE/VLHD/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 Settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO