

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan e idroclorotiazide HCS 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Valsartan e idroclorotiazide HCS 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Valsartan e idroclorotiazide HCS 160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Valsartan e idroclorotiazide HCS 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Valsartan e idroclorotiazide HCS 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Valsartan e idroclorotiazide HCS 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Valsartan e idroclorotiazide HCS 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Valsartan e idroclorotiazide HCS 160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Valsartan e idroclorotiazide HCS 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Valsartan e idroclorotiazide HCS 320 mg/25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetto noto:

80 mg/12,5 mg

Una compressa contiene 16,27 mg di lattosio.

160 mg/12,5 mg

Una compressa contiene 44,41 mg di lattosio.

160 mg/25 mg

Una compressa contiene 32,54 mg di lattosio.

320 mg/12,5 mg

Una compressa contiene 100,70 mg di lattosio.

320 mg/25 mg

Una compressa contiene 88,83 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

80 mg/12,5 mg: compresse rivestite con film rosa, ovali, biconvesse.

160 mg/12,5 mg: compresse rivestite con film marrone rossiccio, ovali, biconvesse.

160 mg/25 mg: compresse rivestite con film marrone chiaro, ovali, biconvesse.

320 mg/12,5 mg: compresse rivestite con film rosa, ovali, biconvesse.

320 mg/25 mg: compresse rivestite con film giallo chiaro, ovali, biconvesse, incise su un lato.

Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Valsartan e idroclorotiazide HCS 80 mg/12,5 mg è di una compressa rivestita con film al giorno.

La dose raccomandata di Valsartan e idroclorotiazide HCS 160 mg/12,5 mg è di una compressa rivestita con film al giorno.

La dose raccomandata di Valsartan e idroclorotiazide HCS 160 mg/25 mg è di una compressa rivestita con film al giorno.

La dose raccomandata di Valsartan e idroclorotiazide HCS 320 mg/12,5 mg è di una compressa rivestita con film al giorno.

La dose raccomandata di Valsartan e idroclorotiazide HCS 320 mg/25 mg è di una compressa rivestita con film al giorno.

Si raccomanda la titolazione individuale della dose con i singoli componenti. Per ridurre il rischio di ipotensione e altri eventi avversi, in ciascun caso si deve seguire un aumento graduale della dose fino alla dose successiva.

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

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

L'effetto antipertensivo si osserva sostanzialmente entro 2 settimane.

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

Se non si osserva alcun effetto addizionale rilevante con Valsartan e idroclorotiazide HCS 320 mg/25 mg dopo 8 settimane, deve essere considerato un trattamento con un medicinale antipertensivo addizionale o alternativo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Modo di somministrazione

Valsartan e idroclorotiazide HCS può essere assunto indipendentemente dai pasti e deve essere somministrato con acqua.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

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

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non

deve superare gli 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Non è richiesto alcun aggiustamento di dose per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. A causa del componente valsartan, Valsartan e idroclorotiazide HCS è controindicato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica grave con cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non sono necessari aggiustamenti di dose.

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, altri derivati della sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione della funzionalità epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
- Ipotassiemia, iponatriemia e ipercalcemia refrattarie e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di Valsartan e idroclorotiazide HCS con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

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

Idroclorotiazide

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

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

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

Pazienti con deplezione di sodio o di volume

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

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

Pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica o altre condizioni che stimolano il sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato con oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, con insufficienza renale acuta e/o la morte. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca o post-infarto miocardico deve sempre includere un esame della funzionalità renale. Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego dell'associazione di valsartan e

idroclorotiazide in pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica. Pertanto non può essere escluso che a causa dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone anche valsartan/idroclorotiazide possa essere associata con un peggioramento della funzionalità renale. Valsartan e idroclorotiazide HCS non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan e idroclorotiazide HCS in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Compromissione della funzionalità renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale con clearance della creatinina ≥ 30 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

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

Trapianto di rene

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

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, Valsartan e idroclorotiazide HCS deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Le tiazidi devono essere usate con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o con malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono precipitare il coma epatico.

Storia di angioedema

In pazienti trattati con valsartan sono stati riportati casi di angioedema, tra cui gonfiore della laringe e della glottide, che causano ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, delle labbra, della faringe, e/o della lingua; alcuni di questi pazienti avevano precedentemente sperimentato angioedema con altri farmaci, tra cui gli ACE-inibitori. Valsartan e idroclorotiazide HCS deve essere immediatamente interrotto nei pazienti che sviluppano angioedema, e Valsartan e idroclorotiazide HCS non deve essere ri-somministrato (vedere paragrafo 4.8).

Lupus eritematoso sistemico

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

Altri disturbi metabolici

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

I tiazidici possono ridurre l'escrezione di calcio nelle urine e causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di un iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di eseguire test per la funzione paratiroidea.

Fotosensibilità

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

Gravidanza

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

Generali

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

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincratca che ha causato miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e si verifica tipicamente entro poche ore fino ad una settimana dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista.

Il trattamento principale è l'interruzione dell'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Può essere necessario considerare un trattamento medico o chirurgico immediato se la pressione intraoculare resta incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma ad angolo chiuso possono includere un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

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

Uso concomitante che richiede cautela

Altri agenti antipertensivi

L'associazione di valsartan e idroclorotiazide può aumentare l'effetto di altri agenti antipertensivi (ad esempio guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACEI, ARB, beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio e DRI).

Amine pressorie (per es. noradrenalina, adrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente a precluderne l'uso.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, l'acido acetilsalicilico ≥ 3

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2017

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).

g/die, e FANS non selettivi

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II e idroclorotiazide vengono somministrati contemporaneamente ai FANS, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di Valsartan e idroclorotiazide HCS e FANS può portare a un peggioramento della funzione renale e un aumento del potassio sierico. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale all'inizio del trattamento, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

Interazioni relative al valsartan

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

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

Uso concomitante non raccomandato

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

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

Trasportatori

I dati in vitro indicano che valsartan è un substrato dei trasportatori di captazione epatici OATP1B1 / OATP1B3 e del trasportatore epatico di efflusso MRP2. La rilevanza clinica di questo dato non è nota. La co-somministrazione di inibitori del trasportatore di assorbimento (ad es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ad es. ritonavir) possono aumentare l'esposizione sistemica a valsartan. Si deve prestare particolare attenzione quando si inizia o termina il trattamento concomitante con tali farmaci.

Nessuna interazione

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

Interazioni relative all'idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali con effetti sui livelli di potassio sierico

L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, acido salicilico e derivati. Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione valsartan-idroclorotiazide, è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono indurre torsioni di punta

A causa del rischio di ipopotassiemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela quando viene associata a medicinali che possono indurre torsioni di punta, in particolare antiaritmici di classe Ia e classe III e alcuni antipsicotici.

Medicinali con effetti sui livelli di sodio sierico

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

Glicosidi digitalici

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

Sali di calcio e vitamina D

La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, con vitamina D o con sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico con sali di calcio può causare ipercalcemia in pazienti predisposti per l'ipercalcemia (ad es. iperparatiroidismo, tumori maligni o condizioni mediate dalla vitamina D) tramite aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Antidiabetici (agenti orali e insulina)

Le tiazidi possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico.

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

Beta-bloccanti e diazossido

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

Medicinali usati per il trattamento della gotta (probenecid, sulfonpirazone e allopurinolo)

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

Anticolinergici e altri medicinali con effetti sulla motilità gastrica

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (per es.: atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Viceversa, si prevede che i farmaci procinetici come la cisapride possano ridurre la biodisponibilità dei diuretici tiazidici.

Amantadina

Le tiazidi, 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 ridotto dalla colestiramina o dal colestipolo. Ciò potrebbe causare effetti sub-terapeutici dei diuretici tiazidici. Tuttavia, lo scaglionamento della dose di idroclorotiazide e della resina in modo tale che l'idroclorotiazide venga somministrata almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione delle resine potrebbe minimizzare l'interazione.

Farmaci citotossici

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

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

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

Ciclosporina

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

Alcool, sedativi barbiturici o narcotici

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici e sostanze che hanno anch'esse un effetto ipotensivo (ad es. tramite riduzione dell'attività del sistema nervoso centrale simpatico o attività diretta di vasodilatazione) possono potenziare l'ipotensione ortostatica.

Metildopa

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

Mezzi di contrasto iodati

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Valsartan

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

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

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

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3).

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

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

Idroclorotiazide

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre, è limitata. I dati dagli studi animali sono insufficienti.

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

Allattamento

Non sono disponibili informazioni sull'uso di valsartan durante l'allattamento. Idroclorotiazide è escreta nel latte umano in piccole quantità. Le tiazidi in dosi elevate causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. Pertanto l'uso di Valsartan e idroclorotiazide HCS durante l'allattamento non è raccomandato. È preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un neonato pretermine. Se Valsartan e idroclorotiazide HCS viene usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute le più basse possibili.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli effetti indesiderati sono stati ordinati in base alla frequenza, a partire dai più frequenti, utilizzando la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno dei gruppi di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan/idroclorotiazide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune Disidratazione

Patologie del sistema nervoso

Molto raro Capogiri

Non comune Parestesia

Non nota Sincope

Patologie dell'occhio

Non comune Visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune Tinnito

Patologie vascolari

Non comune Ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune Tosse

Non nota Edema polmonare non cardiogenico

Patologie gastrointestinali

Molto raro Diarrea

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Non comune Mialgia

Molto raro Artralgia

Patologie renali e urinarie

Non nota Compromissione della funzionalità renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune Affaticamento

Esami diagnostici

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

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Gli effetti indesiderati già riportati per uno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche dell'associazione di valsartan e idroclorotiazide, anche se non sono stati osservati negli studi clinici o durante il periodo di commercializzazione.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2017

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).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota

Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota

Ipersensibilità/reazioni allergiche inclusa malattia del siero

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota

Aumento del potassio nel siero, iponatriemia

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 della funzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota

Angioedema, dermatite bollosa, rash, prurito

Patologie renali e urinarie

Non nota

Compromissione renale

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con idroclorotiazide

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro

Trombocitopenia a volte con 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

Ipopotassiemia, aumento dei lipidi nel sangue (principalmente a dosi elevate)

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 visione

Non nota

Glaucoma acuto ad angolo chiuso

Patologie cardiache

Raro

Aritmie cardiache

Patologie vascolari

Comune

Ipotensione posturale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro

Stress respiratorio inclusi polmonite ed edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune

Perdita di appetito, lieve nausea e vomito,

Raro

Costipazione, disagio gastrointestinale, diarrea

Molto raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Raro	Colestasi intraepatica o itterizia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Disfunzione renale, insufficienza renale acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Orticaria e altre forme di rash
Raro	Fotosensibilità
Molto raro	Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso, riattivazione di lupus cutaneo eritematoso
Non nota	Eritema multiforme
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Piressia, astenia
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 può dar esito a marcata ipotensione, che può portare a un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. In seguito a sovradosaggio di idroclorotiazide possono inoltre verificarsi i seguenti segni e sintomi: nausea, sonnolenza, ipovolemia, disturbi elettrolitici associati ad aritmie cardiache e a spasmi muscolari.

Gestione

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti attivi sul sistema renina-angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II e diuretici.
Codice ATC: C09DA03

Valsartan/idroclorotiazide

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2017

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).

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

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

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

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

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con disegno fattoriale, che confrontava diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e rispetto alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) e alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

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

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

<90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con disegno fattoriale, che confrontava diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e rispetto alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) e alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

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

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con disegno fattoriale, che confrontava diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e rispetto alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) e alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

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

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con disegno fattoriale, che confrontava diverse combinazioni di dosi di valsartan/idroclorotiazide rispetto ai singoli componenti, sono state osservate riduzioni della pressione sanguigna sistolica/diastolica media significativamente maggiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) e rispetto alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna diastolica <90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) a valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) e alle rispettive monoterapie, ovvero idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2017

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

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

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

Valsartan

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

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

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

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

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

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o

ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Idroclorotiazide

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Valsartan/idroclorotiazide

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

Valsartan

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di valsartan in monoterapia, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo riduce l'esposizione (come misurata dall'AUC) al valsartan di circa il 40% e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di circa il 50%, anche se a partire da circa 8 ore dopo la somministrazione, le concentrazioni plasmatiche di valsartan sono simili nei gruppi a stomaco pieno e a digiuno. Questa riduzione dell'AUC non è tuttavia accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, e valsartan può pertanto essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario di valsartan dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, e indica che il valsartan non si distribuisce estensivamente nei tessuti. Il valsartan si lega in maniera elevata alle proteine del siero (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2017

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).

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{max}= circa 2 ore). L'aumento nella AUC media è lineare e proporzionale alla dose nel range terapeutico.

L'effetto del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, se presente, ha scarsa rilevanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg.

L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), prevalentemente all'albumina sierica.

L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in circa 3 volte i livelli plasmatici.

Eliminazione

L'idroclorotiazide viene eliminata principalmente come farmaco immodificato. L'idroclorotiazide viene eliminata dal plasma con un'emivita che raggiunge una media di 6-15 ore nella fase terminale di eliminazione. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno.

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

La clearance renale è costituita da filtrazione passiva e secrezione attiva nel tubulo renale.

Popolazioni speciali

Anziani

In alcuni soggetti anziani, è stata osservata un'esposizione sistemica al valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico.

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

Compromissioni della funzionalità renale

In caso di somministrazione dell'associazione fissa alle dosi raccomandate, non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare (VFG) compresa tra 30 e 70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione dell'associazione fissa di valsartan e idroclorotiazide in pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (VFG < 30 ml/min) ed in quelli sottoposti a dialisi. Il valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e non viene rimosso mediante emodialisi, mentre la rimozione dell'idroclorotiazide può essere effettuata con la dialisi.

In presenza di compromissione renale, il livelli plasmatici massimi medi e i valori di AUC dell'idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, è stato osservato un aumento di 3 volte nell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione renale grave è stato osservato un aumento dell'AUC di 8 volte. L'idroclorotiazide è controindicata in pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione della funzionalità epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica lieve (n=6) o moderata (n=5)

l'esposizione al valsartan era pari circa al doppio di quanto rilevato in volontari sani (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenziale tossicità dell'associazione valsartan-idroclorotiazide somministrata per via orale è stata esaminata nei ratti e nelle scimmie (marmoset) nel corso di studi condotti per periodi fino a 6 mesi. Non sono emersi risultati che escludano l'uso di dosi terapeutiche nell'uomo.

Negli studi di tossicità cronica, le modifiche indotte dall'associazione sono state molto probabilmente causate dal valsartan. L'organo bersaglio dal punto di vista tossicologico era il rene, con una reazione molto più marcata nel

marmoset che nel ratto. L'associazione ha provocato un danno renale (nefropatia con basofilia tubolare, aumenti 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 nel marmoset), probabilmente tramite un'alterazione dell'emodinamica renale. Nel ratti, queste dosi rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². Nel marmoset, queste dosi rappresentano rispettivamente 0,3 e 1,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². (I calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione con 25 mg/die di idroclorotiazide in un paziente di 60 kg).

Alte dosi dell'associazione valsartan-idroclorotiazide hanno provocato una riduzione degli indici delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito, da 100 + 31 mg/kg/die nel ratto e 30 + 9 mg/kg/die nel marmoset). Nel ratto, queste dosi rappresentano rispettivamente 0,3 e 12 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². Nel marmoset, queste dosi rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². (I calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione con 25 mg/die di idroclorotiazide in un paziente di 60 kg).

Nei marmoset 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 nel marmoset). Nel marmoset, queste dosi rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². Nel ratto, queste dosi rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide su base mg/m². (I calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione con 25 mg/die di idroclorotiazide in un paziente di 60 kg).

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

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

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni della gestazione e dell'allattamento hanno portato a una sopravvivenza inferiore, a un minore aumento di peso e a sviluppo ritardato (distacco della conca auricolare e apertura del canale uditivo) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Nel ratto, queste dosi (600 mg/kg/die) sono circa 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m² (i calcoli presumono una dose di 320 mg/die in un paziente di 60 kg). Simili risultati sono stati osservati con valsartan/idroclorotiazide nei ratti e nei conigli. Studi sullo sviluppo embrio-fetale (segmento II) con valsartan/idroclorotiazide nel ratto e nel coniglio, non hanno evidenziato teratogenicità; tuttavia, è stata osservata fetotossicità associata a tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Croscarmellosa sodica
Povidone K25
Silice colloidale anidra

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2017

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).

Macrogol

Ossido di ferro rosso (E172) – solo nelle compresse rivestite con film da 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg e 320 mg/12,5 mg

Ossido di ferro giallo (E172) - solo nelle compresse rivestite con film da 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg e 320 mg/25 mg

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Valsartan e idroclorotiazide HCS 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg compresse rivestite con film:
5 anni

Valsartan e idroclorotiazide HCS 320 mg/12,5 mg, 320 mg/25 mg compresse rivestite con film:
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Valsartan e idroclorotiazide HCS 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Blister (PVC/PE/foglio PVDC, foglio Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 compresse rivestite con film, in una scatola.

Valsartan e idroclorotiazide HCS 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Blister (PVC/PE/foglio PVDC, foglio Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 compresse rivestite con film, in una scatola.

Valsartan e idroclorotiazide HCS 160 mg/25 mg compresse rivestite con film

Blister (PVC/PE/foglio PVDC, foglio Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 280, 56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 compresse rivestite con film, in una scatola.

Valsartan e idroclorotiazide HCS 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Blister (PVC/PE/foglio PVDC, foglio Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1 e 280 x 1 compresse rivestite con film, in una scatola.

Valsartan e idroclorotiazide HCS 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

Blister (PVC/PE/foglio PVDC, foglio Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280, 56 x 1, 98 x 1 e 280 x 1 compresse rivestite con film, in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HCS bvba, H Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgio

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

- AIC n. 041012016 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012028 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012030 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012042 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012055 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012067 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012081 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012093 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012105 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012117 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 56x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012129 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 98x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012131 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 280x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012079 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012143 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012156 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012168 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012170 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012182 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012194 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012206 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012218 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012220 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 56x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012232 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 98x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012244 - "160 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 280x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012257 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012269 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012271 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012283 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012295 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012307 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012319 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012321 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012333 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012345 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 56x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012358 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 98x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012360 - "160 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 280x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012372 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012384 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012396 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012408 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012410 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012422 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012434 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012446 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012459 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012461 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012473 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012485 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 56x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012497 - "320 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 98x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012509 - "320 Mg/12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 280x1 Compresse In Blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012511 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012523 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012535 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012547 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2017

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).

AIC n. 041012550 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012562 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012574 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012586 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012598 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012600 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012612 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012624 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 56x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012636 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 98x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041012648 - "320 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 280x1 Compresse In Blister PVC/PE/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 29/11/2011

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO