

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 160 mg/12,5 mg contiene 71,94 mg di lattosio monoidrato, 0,50 mg di lecitina (che contiene olio di soia), 0,56 mg di Giallo Tramonto FCF (E110).

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 160 mg/12,5 mg: compresse rivestite con film di colore rosso, ovali, biconvesse, 15 x 6 mm, impresse con "V" su un lato e "H" sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

L'associazione in dose fissa di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia è indicata in pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con valsartan o idroclorotiazide somministrati in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia è una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione della dose dei singoli componenti. In ogni caso, l'aumento graduale dei singoli componenti fino alla dose successiva, deve essere raggiunta in modo tale da ridurre il rischio di ipotensione e di altri eventi avversi.

Se clinicamente indicato, nei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa, purché venga seguita la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

Dopo l'inizio della terapia deve essere valutata la risposta clinica a Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia e se la pressione sanguigna rimane incontrollata può essere aumentata la dose di uno dei due componenti, fino ad una dose massima di 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane.

Nella maggioranza dei pazienti, gli effetti massimi si osservano 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.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Non è necessario nessun aggiustamento della dose di idroclorotiazide nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. A causa del componente valsartan, Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

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

Metodo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide, soia, arachidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia con medicinali contenenti aliskiren 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 di impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso concomitante di supplementi di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato.

I livelli di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipokaliemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico.

Il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stato associato con iponatriemia e alcalosi ipocloremica. I tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, aumentano l'escrezione urinaria di magnesio che può condurre a ipomagnesiemia. L'escrezione di calcio viene ridotta dai diuretici tiazidici. Questo può provocare ipercalcemia. Come per tutti i pazienti che ricevono una terapia a base di diuretici, deve essere effettuato un controllo periodico degli elettroliti sierici, ad intervalli appropriati.

Pazienti con carenza di sodio e/o ipovolemici

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

In pazienti con grave carenza di sodio e/o fortemente ipovolemici, come coloro che ricevono dosi elevate di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con valsartan/idroclorotiazide. La carenza di sodio e/o l'ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia.

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

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca o post-infarto miocardico deve sempre includere il controllo della funzionalità renale. L'uso di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica non è stato accertato.

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 una compromissione della funzionalità renale. Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia non deve essere usato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia non deve essere usato per trattare l'ipertensione in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene solitario perchè in questi pazienti possono aumentare l'azotemia e la creatinina sierica.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 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 stenosi mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO).

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

Trapianto renale

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

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di entità da lieve a moderata, senza colestasi, Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I tiazidi devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione epatica o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori di fluidi e dell'equilibrio elettrolitico possono precipitare in coma epatico.

Storia di angioedema

Angioedema, incluso gonfiore della laringe e della glottide, che causa ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del volto, delle labbra, della faringe e/o della lingua è stato riportato in pazienti trattati con valsartan; alcuni di questi pazienti avevano riportato in precedenza angioedema con altri medicinali inclusi gli ACE-inibitori. Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia deve essere interrotto immediatamente nei pazienti che sviluppano angioedema e non deve essere risomministrato (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 l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

I tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico in assenza di disordini accertati del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può essere indice di iperparatiroidismo latente. Prima di effettuare gli esami sulla funzionalità paratiroidea si deve interrompere il trattamento con tiazidi.

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.

Cancro della cute non melanoma

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

I pazienti che assumono idroclorotiazide (HCTZ) devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro della cute, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Le lesioni

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

Gravidanza

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

In generale

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

Effusione coroidale, miopia acuta e/o glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca, che determina effusione coroidale, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e, in genere, insorgono entro poche ore fino a settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario è di interrompere l'assunzione del medicinale il più rapidamente possibile. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina (vedere paragrafo 4.8).

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.

Lattosio monoidrato

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Lecitina

Se un paziente è ipersensibile alle arachidi o alla soia, non deve far uso di questo medicinale (vedere paragrafo 4.3).

Sodio

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

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 160 mg/12,5 mg contiene anche Giallo Tramonto FCF (E110) che può causare reazioni di ipersensibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Durante l'uso 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 dalle tiazidi, il rischio di tossicità del litio può presumibilmente essere ulteriormente aumentato con valsartan/idroclorotiazide. In caso di reale necessità dell'associazione, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri medicinali antipertensivi

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia può aumentare gli effetti di altri medicinali con proprietà antipertensive [ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARBs), betabloccanti, calcioantagonisti e inibitori diretti della renina (DRIs)].

Ammine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

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

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

Quando somministrati contemporaneamente, i FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide. Inoltre, l'uso concomitante di valsartan/idroclorotiazide e FANS può condurre ad un peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Pertanto, all'inizio del trattamento è raccomandato il controllo della funzionalità renale, così come un'adeguata idratazione del paziente.

Interazioni relative a valsartan

Duplici blocco del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS) con ARBs, ACEIs o aliskiren

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

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio.

Qualora fosse considerato necessario l'uso di un medicinale che influenza i livelli di potassio in associazione con valsartan, si raccomanda di controllare i livelli plasmatici di potassio.

Trasportatori

I dati in vitro indicano che valsartan è un substrato del trasportatore dell'uptake epatico OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore dell'efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questo dato non è nota. La co-somministrazione degli inibitori del trasportatore dell'uptake (ad es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore dell'efflusso (ad es. ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica al valsartan. Prestare un'appropriatezza attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con tali medicinali.

Nessuna interazione

Negli studi di interazione farmacologica con valsartan, non sono state riscontrate interazioni di rilevanza clinica con valsartan o con qualcuno dei seguenti medicinali: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative all'idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico del potassio

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

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

Medicinali che possono indurre torsioni di punta

A causa del rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela quando associata a medicinali che potrebbero indurre torsioni di punta, in particolare antiaritmici di Classe Ia e 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 quali antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. Si consiglia cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Glicosidi digitalici

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte da tiazidi 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 portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con ipertiroidismo, neoplasia o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Medicinali antidiabetici (antidiabetici orali e insulina)

I tiazidi possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

Betabloccanti e diazossido

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

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)

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

Medicinali anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai medicinali anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Al contrario, si prevede che i medicinali procinetici, quali cisapride, possano diminuire la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico.

Amantadina

I tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di effetti avversi causati dall'amantadina.

Resine a scambio ionico

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, viene diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare effetti sub-terapeutici dei diuretici tiazidici. Tuttavia, scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo che l'idroclorotiazide sia somministrata almeno 4 h prima o 4-6 h dopo la somministrazione della resina si potrebbe minimizzare, potenzialmente, l'interazione.

Agenti citotossici

I tiazidi, 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 tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti muscoloscheletrici come i derivati del curaro.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, barbiturici e narcotici

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o esercitando un'attività vasodilatativa diretta) può potenziare l'ipotensione ortostatica.

Metildopa

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica in pazienti che ricevono un trattamento concomitante 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 del prodotto iodato. 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 (AIIRAs) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRAs è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRAs), simili rischi possono 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 AIIRAs. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con AIIRAs durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale nell'uomo (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Idroclorotiazide

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

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento al seno. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano. Non è quindi raccomandato l'uso di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia durante l'allattamento. Si devono preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento al seno, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al medicinale 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 al medicinale note per ogni singolo componente in monoterapia ma che non sono state osservate negli studi clinici.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, a partire da quelle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al medicinale 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 cardiogeno
Patologie gastrointestinali	
Molto raro	Diarrea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Compromissione della funzionalità renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento
Esami diagnostici	
Non nota	Aumenti dell'acido urico sierico, aumenti della bilirubina sierica e della creatinina sierica, ipokaliemia, iponatriemia, aumento dell'azoto ureico ematico, neutropenia

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse precedentemente riportate per ciascuno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche per valsartan/ idroclorotiazide, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di post-marketing.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan

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

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con idroclorotiazide

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

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Cancro della cute non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia, talvolta associata a porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, insufficienza del midollo osseo
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 nel sangue (principalmente alle dosi più alte)
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, capogiri, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro	Compromissione della vista
Non nota	Glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso, miopia acuta e/o effusione coroidale
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione posturale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio, comprendente polmonite ed edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Perdita di appetito, nausea lieve e vomito
Raro	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 del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Piressia, astenia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione delle condizioni circolatorie essendo di primaria importanza.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e si devono somministrare rapidamente soluzioni saline.

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 sanguigna sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna <140/90 mmHg o riduzione della pressione sanguigna sistolica \geq 20 mmHg o riduzione della

pressione sanguigna diastolica ≥ 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 sanguigna sistolica/diastolica 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 nella riduzione di pressione sanguigna tra le dosi da 160/25 mg e da 160/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione sanguigna diastolica < 90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio multifattoriale, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sanguigna sistolica/diastolica 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 sanguigna diastolica < 90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide si sono verificate riduzioni del potassio sierico dose-dipendenti. La riduzione del potassio sierico si è verificata più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto 25 mg di idroclorotiazide, rispetto a quelli che hanno ricevuto 12,5 mg di idroclorotiazide. 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 di valsartan in associazione con idroclorotiazide sulla mortalità e morbilità cardiovascolari.

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

Valsartan

Valsartan è attivo per via orale ed è uno specifico antagonista del recettore dell'angiotensina II (Ang II). 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 del recettore AT₁ attuato da valsartan, può stimolare il recettore AT₂ non bloccato, ciò che sembra controbilanciare l'azione del recettore AT₁. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT₁ ed ha un'affinità molto maggiore per il recettore AT₁ (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT₂. Valsartan non è noto legare o bloccare altri recettori ormonali o canali ionici conosciuti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

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

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione determina una riduzione della pressione sanguigna senza alterare la frequenza cardiaca. Nella maggior parte dei pazienti, dopo somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore ed il picco di riduzione della pressione sanguigna 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 sanguigna viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane e viene mantenuta nel corso di una terapia a lungo termine. Un'ulteriore significativa riduzione della pressione sanguigna viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di valsartan non è stata associata ad ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione dell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) verso amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione sanguigna normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: da -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: da -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante diminuzioni simili della pressione sanguigna in entrambi i gruppi. Lo studio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) ha valutato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'UAE in 391 pazienti ipertesi (pressione sanguigna=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad una delle tre diverse dosi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e sono stati trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95% CI: da 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95% CI: da 31% a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan hanno prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei 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 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 diuretici 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 approssimativamente equivalenti, ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione di aldosterone e della perdita di 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 sia meno pronunciata di quella osservata in corso di monoterapia con idroclorotiazide.

Cancro della cute non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥50 000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Valsartan/ idroclorotiazide

La disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide viene ridotta del 30% circa in caso di somministrazione contemporanea con valsartan. La cinetica di valsartan non viene influenzata in modo rilevante dalla somministrazione contemporanea con idroclorotiazide. Questa 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 i due principi attivi somministrati singolarmente, o con il placebo.

Valsartan

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale di valsartan da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore. La biodisponibilità media assoluta è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore successive alla somministrazione di valsartan le concentrazioni plasmatiche 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, e valsartan può pertanto essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di valsartan allo stadio 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. Un metabolita idrossilato è stato identificato a basse concentrazioni nel plasma (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 plasmatica del valsartan). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento

L'assorbimento di idroclorotiazide, dopo somministrazione per via orale, è rapido (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 ci fosse, riveste una limitata importanza 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%), 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 in prevalenza come farmaco immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media da 6 a 15 ore nella fase di eliminazione terminale. 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 assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto immodificato nelle urine. 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 è ridotta nei soggetti anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Compromissione renale

Alla dose raccomandata di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) di 30 - 70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia in pazienti con grave compromissione renale (GFR <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 clearance dell'idroclorotiazide viene effettuata con la dialisi.

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

Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica da lieve (n=6) a moderata (n=5), l'esposizione al valsartan è aumentata di circa 2 volte rispetto ai volontari sani (vedere 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 dopo somministrazione orale è stata esaminata nei ratti e nelle scimmie (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 componente valsartan. L'organo bersaglio dal punto di vista tossicologico è stato il rene, con una reazione molto più marcata nelle marmoset che nel ratto. L'associazione ha provocato un danno renale (nefropatia con basofilia tubolare, aumenti dell'urea plasmatica, della creatinina plasmatica e del potassio sierico, aumenti del volume urinario e degli elettroliti urinari da 30 mg/kg/die di valsartan + 9 mg/kg/die di idroclorotiazide nei ratti e 10 + 3 mg/kg/die nelle marmoset), 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 espressa in mg/m². Nelle marmoset queste dosi rappresentano rispettivamente 0,3 e 1,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa 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 (conta dei globuli rossi, emoglobina, ematocrito da 100 + 31 mg/kg/die nei ratti e 30 + 9 mg/kg/die nelle marmoset). Queste dosi nel ratto rappresentano, rispettivamente, 3,0 e 12 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa in mg/m². Queste dosi nelle marmoset rappresentano, rispettivamente, 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa 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).

Nelle scimmie marmoset sono stati osservati danni nella mucosa gastrica (da 30 + 9 mg/kg/die). L'associazione ha anche provocato iperplasia delle arteriole afferenti nel rene (a 600 + 188 mg/kg/die nei ratti e da 30 + 9 mg/kg/die nelle marmoset). Queste dosi nelle marmoset rappresentano, rispettivamente, 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa in mg/m². Nel ratto queste dosi rappresentano, rispettivamente, 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa 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 carcinogenesi.

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 pinna nasale 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 espressa 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; tuttavia è stata osservata fetotossicità associata a tossicità materna.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Film di rivestimento:

Polivinil Alcool
Talco
Macrogol 3350
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Giallo Tramonto FCF Lacca di Alluminio (E110)
Lecitina (che contiene olio di soia) (E332)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

PVC/PE/PVDC-Al blisters: 60 mesi
Contenitori per compresse in polietilene: 60 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

PVC/PE/PVDC-Al blisters: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Contenitori per compresse in polietilene: Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters di PVC/PE/PVDC/Alluminio.

Contenitore per compresse (PE) chiuso con tappo a scatto (PE) e con un anello antimanomissione.

Confezioni:

Blisters : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film.

Contenitore: 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.

Viale L. Bodio, 37/b

20158 Milano

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

042636011 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
042636023 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
042636035 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
042636047 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
042636050 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
042636062 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
042636074 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
042636086 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
042636098 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
042636100 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC-Al
042636112 - "160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in contenitore PE

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 04/11/2013.

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 320 mg/12,5 mg contiene 156,38 mg di lattosio monoidrato e 1,01 mg di lecitina (che contiene olio di soia).

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

4 FORMA FARMACEUTICA

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 320 mg/12,5 mg: compresse rivestite con film di colore rosa, ovali, biconvesse, 18,9 x 7,5 mm, impresse con "V" su un lato e "H" sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

L'associazione in dose fissa di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia è indicata in pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con valsartan o idroclorotiazide somministrati in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia è una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione della dose dei singoli componenti. In ogni caso, l'aumento graduale dei singoli componenti fino alla dose successiva, deve essere raggiunta in modo tale da ridurre il rischio di ipotensione e di altri eventi avversi.

Se clinicamente indicato, nei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa, purché venga seguita la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

Dopo l'inizio della terapia deve essere valutata la risposta clinica a Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia e se la pressione sanguigna rimane incontrollata può essere aumentata la dose di uno dei due componenti, fino ad una dose massima di 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane.

Nella maggioranza dei pazienti, gli effetti massimi si osservano 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.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Non è necessario nessun aggiustamento della dose di idroclorotiazide nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. A causa del componente valsartan, Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

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

Metodo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide, soia, arachidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia con medicinali contenenti aliskiren 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 di impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso concomitante di supplementi di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato.

I livelli di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipokaliemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico.

Il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stato associato con iponatriemia e alcalosi ipocloremica. Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, aumentano l'escrezione urinaria di magnesio che può condurre a ipomagnesiemia. L'escrezione di calcio viene ridotta dai diuretici tiazidici. Questo può provocare ipercalcemia. Come per tutti i pazienti che ricevono una terapia a base di diuretici, deve essere effettuato un controllo periodico degli elettroliti sierici, ad intervalli appropriati.

Pazienti con carenza di sodio e/o ipovolemici

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

In pazienti con grave carenza di sodio e/o fortemente ipovolemici, come coloro che ricevono dosi elevate di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con valsartan/idroclorotiazide. La carenza di sodio e/o l'ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia.

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

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca o post-infarto miocardico deve sempre includere il controllo della funzionalità renale. L'uso di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica non è stato accertato. 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 una compromissione della funzionalità renale. Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia non deve essere usato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia non deve essere usato per trattare l'ipertensione in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene solitario perché in questi pazienti possono aumentare l'azotemia e la creatinina sierica.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 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 stenosi mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO).

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

Trapianto renale

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

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di entità da lieve a moderata, senza colestasi, Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I tiazidi devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione epatica o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori di fluidi e dell'equilibrio elettrolitico possono precipitare in coma epatico.

Storia di angioedema

Angioedema, incluso gonfiore della laringe e della glottide, che causa ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del volto, delle labbra, della faringe e/o della lingua è stato riportato in pazienti trattati con valsartan; alcuni di questi pazienti avevano riportato in precedenza angioedema con altri medicinali

inclusi gli ACE-inibitori. Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia deve essere interrotto immediatamente nei pazienti che sviluppano angioedema e non deve essere risomministrato (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 l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

I tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico in assenza di disordini accertati del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può essere indice di iperparatiroidismo latente. Prima di effettuare gli esami sulla funzionalità paratiroidea si deve interrompere il trattamento con tiazidi.

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.

Cancro della cute non melanoma

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

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

Gravidanza

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

In generale

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

Effusione coroidale, miopia acuta e/o glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca, che determina effusione coroidale, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e, in genere, insorgono entro poche

ore fino a settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario è di interrompere l'assunzione del medicinale il più rapidamente possibile. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina (vedere paragrafo 4.8).

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.

Lattosio monidrato

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Lecitina

Se un paziente è ipersensibile alle arachidi o alla soia, non deve far uso di questo medicinale (vedere paragrafo 4.3).

Sodio

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

4.6 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Durante l'uso 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 dalle tiazidi, il rischio di tossicità del litio può presumibilmente essere ulteriormente aumentato con valsartan/idroclorotiazide. In caso di reale necessità dell'associazione, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri medicinali antipertensivi

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia può aumentare gli effetti di altri medicinali con proprietà antipertensive [ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARBs), betabloccanti, calcioantagonisti e inibitori diretti della renina (DRI)].

Ammine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

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

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

Quando somministrati contemporaneamente, i FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide. Inoltre, l'uso concomitante di valsartan/idroclorotiazide e FANS può condurre ad un peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Pertanto all'inizio del trattamento è raccomandato il controllo della funzionalità renale, così come un'adeguata idratazione del paziente.

Interazioni relative a valsartan

Duplici blocco del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS) con ARBs, ACEIs o aliskiren

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

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio.

Qualora fosse considerato necessario l'uso di un medicinale che influenza i livelli di potassio in associazione con valsartan, si raccomanda di controllare i livelli plasmatici di potassio.

Trasportatori

I dati in vitro indicano che valsartan è un substrato del trasportatore dell'uptake epatico OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore dell'efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questo dato non è nota. La co-somministrazione degli inibitori del trasportatore dell'uptake (ad es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore dell'efflusso (ad es. ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica al valsartan. Prestare un'opportuna attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con tali medicinali.

Nessuna interazione

Negli studi di interazione farmacologica con valsartan, non sono state riscontrate interazioni di rilevanza clinica con valsartan o con qualcuno dei seguenti medicinali: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con il componente idroclorotiazide di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative all'idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico del potassio.

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

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

Medicinali che possono indurre torsioni di punta

A causa del rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela quando associata a medicinali che potrebbero indurre torsioni di punta, in particolare antiaritmici di Classe Ia e 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 quali antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. Si consiglia cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Glicosidi digitalici

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte da tiazidi 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 portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con ipertiroidismo, neoplasia o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Medicinali antidiabetici (antidiabetici orali e insulina)

I tiazidi possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

Betabloccanti e diazossido

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

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)

Può essere necessario aggiustare la dose dei farmaci uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare 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.

Medicinali anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai medicinali anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Al contrario, si prevede che i medicinali procinetici, quali cisapride, possano diminuire la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico.

Amantadina

I tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di effetti avversi causati dall'amantadina.

Resine a scambio ionico

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, viene diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare effetti sub-terapeutici dei diuretici tiazidici. Tuttavia, scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo che l'idroclorotiazide sia somministrata almeno 4 h prima o 4-6 h dopo la somministrazione della resina si potrebbe minimizzare, potenzialmente, l'interazione.

Agenti citotossici

I tiazidi, 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 tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti muscoloscheletrici come i derivati del curaro.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, barbiturici e narcotici

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o esercitando un'attività vasodilatativa diretta) può potenziare l'ipotensione ortostatica.

Metildopa

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica in pazienti che ricevono un trattamento concomitante 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 del prodotto iodato. 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 (AIIRAs) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRAs è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRAs), simili rischi possono 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 AIIRAs. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con AIIRAs durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale nell'uomo (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Idroclorotiazide

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

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento al seno. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano. Non è quindi raccomandato l'uso di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia durante l'allattamento. Si devono preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento al seno, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

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

4.9 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al medicinale 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 al medicinale note per ogni singolo componente in monoterapia ma che non sono state osservate negli studi clinici.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, a partire da quelle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al medicinale 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 cardiogeno
Patologie gastrointestinali	
Molto raro	Diarrea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Compromissione della funzionalità renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento

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

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse precedentemente riportate per ciascuno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche per valsartan/idroclorotiazide, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di post-marketing.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan

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

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con idroclorotiazide

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

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Cancro della cute non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia, talvolta associata a porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, insufficienza del midollo osseo
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 nel sangue (principalmente alle dosi più alte)
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, capogiri, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro	Compromissione della vista
Non nota	Glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso, miopia acuta e/o effusione coroidale
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione posturale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio, comprendente polmonite ed edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Perdita di appetito, nausea lieve e vomito
Raro	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 del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Piressia, astenia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione delle condizioni circolatorie essendo di primaria importanza.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e si devono somministrare rapidamente soluzioni saline.

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 valsartan 320 mg, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sanguigna sistolica/diastolica 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). La differenza della riduzione della pressione sanguigna sistolica tra le dosi 320/25 mg e 320/12,5 mg ha anche 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 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, la sperimentazione fattoriale che ha confrontato varie combinazioni di dosaggio di valsartan/idroclorotiazide con i loro rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sanguigna sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto a placebo (7,0/5,9 mmHg) e alle rispettive monoterapie, i.e. 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) con valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) rispetto a placebo (45%) e le rispettive monoterapie, i.e. idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%), e valsartan 320 mg (69%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide si sono verificate riduzioni del potassio sierico dose-dipendenti. La riduzione del potassio sierico si è verificata più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto 25 mg di idroclorotiazide, rispetto a quelli che hanno ricevuto 12,5 mg di idroclorotiazide. 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 di valsartan in associazione con idroclorotiazide sulla mortalità e morbilità cardiovascolari.

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

Valsartan

Valsartan è attivo per via orale ed è uno specifico antagonista del recettore dell'angiotensina II (Ang II). 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 del recettore AT₁ attuato da valsartan, può stimolare il recettore AT₂ non bloccato, ciò che sembra controbilanciare l'azione del recettore AT₁. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT₁ ed ha un'affinità molto maggiore per il recettore AT₁ (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT₂. Valsartan non è noto legare o bloccare altri recettori ormonali o canali ionici conosciuti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

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

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione determina una riduzione della pressione sanguigna senza alterare la frequenza cardiaca. Nella maggior parte dei pazienti, dopo somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore ed il picco di riduzione della pressione sanguigna 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 sanguigna viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane e viene mantenuta nel corso di una terapia a lungo termine. Un'ulteriore significativa riduzione della pressione sanguigna viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di valsartan non è stata associata ad ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione dell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) verso amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione sanguigna normale o elevata e funzionalità renale integra (creatinemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: da -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: da -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante diminuzioni simili della pressione sanguigna in entrambi i gruppi. Lo studio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) ha valutato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'UAE in 391 pazienti ipertesi (pressione sanguigna=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad una delle tre diverse dosi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e sono stati trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95% CI: da 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95% CI: da 31% a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan hanno prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei 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 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 diuretici 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 approssimativamente equivalenti, ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione di aldosterone e della perdita di 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 sia meno pronunciata di quella osservata in corso di monoterapia con idroclorotiazide.

Cancro della cute non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥50 000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.3 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. Questa 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 i due principi attivi somministrati singolarmente, o con il placebo.

Valsartan

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale di valsartan da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore. La biodisponibilità media assoluta è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore successive alla somministrazione di valsartan le concentrazioni plasmatiche 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, e valsartan può pertanto essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di valsartan allo stadio 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. Un metabolita idrossilato è stato identificato a basse concentrazioni nel plasma (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 plasmatica del valsartan). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento

L'assorbimento di idroclorotiazide, dopo somministrazione per via orale, è rapido (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 ci fosse, riveste una limitata importanza 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%), 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 in prevalenza come farmaco immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media da 6 a 15 ore nella fase di eliminazione terminale. 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 assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto immodificato nelle urine. 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 è ridotta nei soggetti anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Compromissione renale

Alla dose raccomandata di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) di 30 - 70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia in pazienti con grave compromissione renale (GFR <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 clearance dell'idroclorotiazide viene effettuata con la dialisi.

In presenza di compromissione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC dell'idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di secrezione urinaria è ridotta. In pazienti con

compromissione renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. L'idroclorotiazide è controindicato in pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica da lieve (n=6) a moderata (n=5), l'esposizione al valsartan è aumentata di circa 2 volte rispetto ai volontari sani (vedere 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 dopo somministrazione orale è stata esaminata nei ratti e nelle scimmie (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 componente valsartan. L'organo bersaglio dal punto di vista tossicologico è stato il rene, con una reazione molto più marcata nelle marmoset che nel ratto. L'associazione ha provocato un danno renale (nefropatia con basofilia tubolare, aumenti dell'urea plasmatica, della creatinina plasmatica e del potassio sierico, aumenti del volume urinario e degli elettroliti urinari da 30 mg/kg/die di valsartan + 9 mg/kg/die di idroclorotiazide nei ratti e 10 + 3 mg/kg/die nelle marmoset), 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 espressa in mg/m². Nelle marmoset queste dosi rappresentano rispettivamente 0,3 e 1,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa 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 (conta dei globuli rossi, emoglobina, ematocrito da 100 + 31 mg/kg/die nei ratti e 30 + 9 mg/kg/die nelle marmoset). Queste dosi nel ratto rappresentano, rispettivamente, 3,0 e 12 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa in mg/m². Queste dosi nelle marmoset rappresentano, rispettivamente, 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa 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).

Nelle scimmie marmoset sono stati osservati danni nella mucosa gastrica (da 30 + 9 mg/kg/die). L'associazione ha anche provocato iperplasia delle arteriole afferenti nel rene (a 600 + 188 mg/kg/die nei ratti e da 30 + 9 mg/kg/die nelle marmoset). Queste dosi nelle marmoset rappresentano, rispettivamente, 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa in mg/m². Nel ratto queste dosi rappresentano, rispettivamente, 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa 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 carcinogenesi.

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 pinna nasale 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 espressa 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; tuttavia è stata osservata fetotossicità associata a tossicità materna.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Film di rivestimento:

Polivinil Alcool
Talco
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Ferro ossido giallo (E172)
Lecitina (che contiene olio di soia) (E332)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

PVC/PE/PVDC-Al blisters: 3 anni
Contenitori per compresse in polietilene: 4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

PVC/PE/PVDC-Al blisters: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Contenitori per compresse in polietilene: Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC/Alluminio.
Contenitore per compresse (PE) chiuso con tappo a scatto (PE) e con un anello antimanomissione.

Confezioni:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film.

Contenitore: 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.

Viale L. Bodio, 37/b

20158 Milano

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

042636124 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636136 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636148 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636151 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636163 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636175 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636187 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636199 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636201 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636213 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636225 - "320 mg/12,5mg compresse rivestite con film" 100 compresse in contenitore PE

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 04/11/2013.

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 320 mg/25 mg contiene 143,88 mg di lattosio monoidrato e 1,01 mg di lecitina (che contiene olio di soia).

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

5 FORMA FARMACEUTICA

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 320 mg/25 mg: compresse rivestite con film di colore giallo, ovali, biconvesse, 18,9 x 7,5 mm, incise su una facciata e ai lati, impresse con "V" su un lato e "H" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

L'associazione in dose fissa di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia è indicata in pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con valsartan o idroclorotiazide somministrati in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia è una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione della dose dei singoli componenti. In ogni caso, l'aumento graduale dei singoli componenti fino alla dose successiva, deve essere raggiunta in modo tale da ridurre il rischio di ipotensione e di altri eventi avversi.

Se clinicamente indicato, nei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa, purché venga seguita la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

Dopo l'inizio della terapia deve essere valutata la risposta clinica a Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia e se la pressione sanguigna rimane incontrollata può essere aumentata la dose di uno dei due componenti, fino ad una dose massima di 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane.

Nella maggioranza dei pazienti, gli effetti massimi si osservano entro 4 settimane. Per alcuni pazienti possono tuttavia essere necessarie 4-8 settimane di trattamento. Questo deve essere tenuto in considerazione durante la titolazione della dose.

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Non è necessario nessun aggiustamento della dose di idroclorotiazide nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. A causa del componente valsartan, Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

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

Metodo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide, soia, arachidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min), anuria.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia con medicinali contenenti aliskiren 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 di impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso concomitante di supplementi di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato.

I livelli di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipokaliemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico.

Il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stato associato con iponatriemia e alcalosi ipocloremica. I tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, aumentano l'escrezione urinaria di magnesio che può condurre a ipomagnesiemia. L'escrezione di calcio viene ridotta dai diuretici tiazidici. Questo può provocare ipercalcemia. Come per tutti i pazienti che ricevono una terapia a base di diuretici, deve essere effettuato un controllo periodico degli elettroliti sierici, ad intervalli appropriati.

Pazienti con carenza di sodio e/o ipovolemici

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

In pazienti con grave carenza di sodio e/o fortemente ipovolemici, come coloro che ricevono dosi elevate di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con valsartan/idroclorotiazide. La carenza di sodio e/o l'ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia.

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

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca o post-infarto miocardico deve sempre includere il controllo della funzionalità renale. L'uso di valsartan/idroclorotiazide in pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica non è stato accertato.

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 una compromissione della funzionalità renale. Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia non deve essere usato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia non deve essere usato per trattare l'ipertensione in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene solitario perché in questi pazienti possono aumentare l'azotemia e la creatinina sierica.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia 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 stenosi mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO).

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

Trapianto renale

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

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di entità da lieve a moderata, senza colestasi, Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I tiazidi devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione epatica o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori di fluidi e dell'equilibrio elettrolitico possono precipitare in coma epatico.

Storia di angioedema

Angioedema, incluso gonfiore della laringe e della glottide, che causa ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del volto, delle labbra, della faringe e/o della lingua è stato riportato in pazienti trattati con valsartan; alcuni di questi pazienti avevano riportato in precedenza angioedema con altri medicinali inclusi gli ACE-inibitori. Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia deve essere interrotto immediatamente nei pazienti che sviluppano angioedema e non deve essere risomministrato (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 l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

I tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico in assenza di disordini accertati del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può essere indice di iperparatiroidismo latente. Prima di effettuare gli esami sulla funzionalità paratiroidea si deve interrompere il trattamento con tiazidi.

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.

Cancro della cute non melanoma

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

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

Gravidanza

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

In generale

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

Effusione coroidale, miopia acuta e/o glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca, che determina effusione coroidale, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e, in genere, insorgono entro poche ore fino a settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario è di interrompere l'assunzione del medicinale il più rapidamente possibile. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina (vedere paragrafo 4.8).

Duplica 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.

Lattosiomonoidrato

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Lecitina

Se un paziente è ipersensibile alle arachidi o alla soia, non deve far uso di questo medicinale (vedere paragrafo 4.3).

Sodio

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

4.7 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Durante l'uso 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 dalle tiazidi, il rischio di tossicità del litio può presumibilmente essere ulteriormente aumentato con valsartan/idroclorotiazide. In caso di reale necessità dell'associazione, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri medicinali antipertensivi

Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia può aumentare gli effetti di altri medicinali con proprietà antipertensive [ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARBs) betabloccanti, calcioantagonisti e inibitori diretti della renina (DRIs)].

Ammine pressorie (ad es. noradrenalina, adrenalina)

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

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

Quando somministrati contemporaneamente, i FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide. Inoltre, l'uso concomitante di valsartan/idroclorotiazide e FANS può condurre ad un peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Pertanto all'inizio del trattamento è raccomandato il controllo della funzionalità renale, così come un'adeguata idratazione del paziente.

Interazioni relative a valsartan

Duplici blocco del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS) con ARBs, ACEIs o aliskiren

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

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio.

Qualora fosse considerato necessario l'uso di un medicinale che influenza i livelli di potassio in associazione con valsartan, si raccomanda di controllare i livelli plasmatici di potassio.

Trasportatori

I dati in vitro indicano che valsartan è un substrato del trasportatore dell'uptake epatico OATP1B1/OATP1B3 e del trasportatore dell'efflusso epatico MRP2. La rilevanza clinica di questo dato non è nota. La co-somministrazione degli inibitori del trasportatore dell'uptake (ad es. rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore dell'efflusso (ad es. ritonavir) può aumentare l'esposizione sistemica al valsartan. Prestare un'appropriate attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con tali medicinali.

Nessuna interazione

Negli studi di interazione farmacologica con valsartan, non sono state riscontrate interazioni di rilevanza clinica con valsartan o con qualcuno dei seguenti medicinali: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative all'idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali che influenzano il livello sierico del potassio.

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

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

Medicinali che possono indurre torsioni di punta

A causa del rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela quando associata a medicinali che potrebbero indurre torsioni di punta, in particolare antiaritmici di Classe Ia e 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 quali antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. Si consiglia cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.

Glicosidi digitalici

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte da tiazidi 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 portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con ipertiroidismo, neoplasia o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

Medicinali antidiabetici (antidiabetici orali e insulina)

I tiazidi possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

Betabloccanti e diazossido

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

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)

Può essere necessario aggiustare la dose dei farmaci uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare 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.

Medicinali anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai medicinali anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Al contrario, si prevede che i medicinali procinetici, quali cisapride, possano diminuire la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico.

Amantadina

I tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di effetti avversi causati dall'amantadina.

Resine a scambio ionico

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, viene diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare effetti sub-terapeutici dei diuretici tiazidici. Tuttavia, scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo che l'idroclorotiazide sia somministrata

almeno 4 h prima o 4-6 h dopo la somministrazione della resina si potrebbe minimizzare, potenzialmente, l'interazione.

Agenti citotossici

I tiazidi, 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 tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei rilassanti muscoloscheletrici come i derivati del curaro.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, barbiturici e narcotici

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o esercitando un'attività vasodilatativa diretta) può potenziare l'ipotensione ortostatica.

Metildopa

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica in pazienti che ricevono un trattamento concomitante 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 del prodotto iodato. 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 (AIIIRAs) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIIRAs è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRAs), simili rischi possono 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 AIIIRAs. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIIRAs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con AIIIRAs durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale nell'uomo (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Idroclorotiazide

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

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento al seno. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano. Non è quindi raccomandato l'uso di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia durante l'allattamento. Si devono preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento al seno, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

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

4.10 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al medicinale 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 al medicinale note per ogni singolo componente in monoterapia ma che non sono state osservate negli studi clinici.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, a partire da quelle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al medicinale 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 cardiogeno
Patologie gastrointestinali	
Molto raro	Diarrea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	

Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Compromissione della funzionalità renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento
Esami diagnostici	
Non nota	Aumenti dell'acido urico sierico, aumenti della bilirubina sierica e della creatinina sierica, ipokaliemia, iponatriemia, aumento dell'azoto ureico ematico, neutropenia

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse precedentemente riportate per ciascuno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche per valsartan/ idroclorotiazide, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di post-marketing.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan

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

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con idroclorotiazide

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

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Cancro della cute non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Trombocitopenia, talvolta associata a porpora
Molto raro	Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, insufficienza del midollo osseo
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 nel sangue (principalmente alle dosi più alte)
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, capogiri, parestesia
Patologie dell'occhio	
Raro	Compromissione della vista
Non nota	Glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso, miopia acuta e/o effusione coroidale
Patologie cardiache	
Raro	Aritmie cardiache
Patologie vascolari	
Comune	Ipotensione posturale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro	Distress respiratorio, comprendente polmonite ed edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Comune	Perdita di appetito, nausea lieve e vomito
Raro	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 del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Spasmo muscolare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune	Impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota	Piressia, astenia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione delle condizioni circolatorie essendo di primaria importanza.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e si devono somministrare rapidamente soluzioni saline.

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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 valsartan 320 mg, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sanguigna sistolica/diastolica 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). La differenza della riduzione della pressione sanguigna sistolica tra le

dosi 320/25 mg e 320/12,5 mg ha anche 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 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, la sperimentazione fattoriale che ha confrontato varie combinazioni di dosaggio di valsartan/idroclorotiazide con i loro rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sanguigna sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto a placebo (7,0/5,9 mmHg) e alle rispettive monoterapie, i.e. 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) con valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) rispetto a placebo (45%) e le rispettive monoterapie, i.e. idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%), e valsartan 320 mg (69%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + idroclorotiazide si sono verificate riduzioni del potassio sierico dose-dipendenti. La riduzione del potassio sierico si è verificata più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto 25 mg di idroclorotiazide, rispetto a quelli che hanno ricevuto 12,5 mg di idroclorotiazide. 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 di valsartan in associazione con idroclorotiazide sulla mortalità e morbilità cardiovascolari.

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

Valsartan

Valsartan è attivo per via orale ed è uno specifico antagonista del recettore dell'angiotensina II (Ang II). 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 del recettore AT₁ attuato da valsartan, può stimolare il recettore AT₂ non bloccato, ciò che sembra controbilanciare l'azione del recettore AT₁. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT₁ ed ha un'affinità molto maggiore per il recettore AT₁ (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT₂. Valsartan non è noto legare o bloccare altri recettori ormonali o canali ionici conosciuti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

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

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

ottenuta entro 2-4 settimane e viene mantenuta nel corso di una terapia a lungo termine. Un'ulteriore significativa riduzione della pressione sanguigna viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di valsartan non è stata associata ad ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione dell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) verso amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione sanguigna normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: da -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: da -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante diminuzioni simili della pressione sanguigna in entrambi i gruppi. Lo studio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) ha valutato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'UAE in 391 pazienti ipertesi (pressione sanguigna=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (creatinina sierica media = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad una delle tre diverse dosi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e sono stati trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95% CI: da 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95% CI: da 31% a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan hanno prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei 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 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 diuretici 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 approssimativamente equivalenti, ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione di aldosterone e della perdita di 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 sia meno pronunciata di quella osservata in corso di monoterapia con idroclorotiazide.

Cancro della cute non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50\ 000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.4 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. Questa 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 i due principi attivi somministrati singolarmente, o con il placebo.

Valsartan

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale di valsartan da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore. La biodisponibilità media assoluta è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore successive alla somministrazione di valsartan le concentrazioni plasmatiche 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, e valsartan può pertanto essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di valsartan allo stadio 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. Un metabolita idrossilato è stato identificato a basse concentrazioni nel plasma (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 plasmatica del valsartan). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazide

Assorbimento

L'assorbimento di idroclorotiazide, dopo somministrazione per via orale, è rapido (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 ci fosse, riveste una limitata importanza 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%), 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 in prevalenza come farmaco immodificato. L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media da 6 a 15 ore nella fase di eliminazione terminale. 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 assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto immodificato nelle urine. 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 è ridotta nei soggetti anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Compromissione renale

Alla dose raccomandata di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) di 30 - 70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide Zentiva Italia in pazienti con grave compromissione renale (GFR <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 clearance dell'idroclorotiazide viene effettuata con la dialisi.

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

Compromissione epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica da lieve (n=6) a moderata (n=5), l'esposizione al valsartan è aumentata di circa 2 volte rispetto ai volontari sani (vedere 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 dopo somministrazione orale è stata esaminata nei ratti e nelle scimmie (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 componente valsartan. L'organo bersaglio dal punto di vista tossicologico è stato il rene, con una reazione molto più marcata nelle marmoset che nel ratto. L'associazione ha provocato un danno renale (nefropatia con basofilia tubolare, aumenti dell'urea plasmatica, della creatinina plasmatica e del potassio sierico, aumenti del volume urinario e degli elettroliti urinari da 30 mg/kg/die di valsartan + 9 mg/kg/die di idroclorotiazide nei ratti e 10 + 3 mg/kg/die nelle marmoset), 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 espressa in mg/m². Nelle marmoset queste dosi rappresentano rispettivamente 0,3 e 1,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa 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 (conta dei globuli rossi, emoglobina, ematocrito da 100 + 31 mg/kg/die nei ratti e 30 + 9 mg/kg/die nelle marmoset). Queste dosi nel ratto rappresentano, rispettivamente, 3,0 e 12 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa in mg/m². Queste dosi nelle marmoset rappresentano, rispettivamente, 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa 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).

Nelle scimmie marmoset sono stati osservati danni nella mucosa gastrica (da 30 + 9 mg/kg/die). L'associazione ha anche provocato iperplasia delle arteriole afferenti nel rene (a 600 + 188 mg/kg/die nei ratti e da 30 + 9 mg/kg/die nelle marmoset). Queste dosi nelle marmoset rappresentano, rispettivamente, 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa in mg/m². Nel ratto queste dosi rappresentano, rispettivamente, 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide espressa 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 carcinogenesi.

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 pinna nasale 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 espressa 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; tuttavia è stata osservata fetotossicità associata a tossicità materna.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Film di rivestimento:

Polivinil Alcool
Talco
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Ferro ossido giallo (E172)
Lecitina (che contiene olio di soia) (E332)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

PVC/PE/PVDC-Al blisters: 3 anni
Contenitori per compresse in polietilene: 4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

PVC/PE/PVDC-Al blisters: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Contenitori per compresse in polietilene: Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC/Alluminio.
Contenitore per compresse (PE) chiuso con tappo a scatto (PE) e con un anello antimanomissione.

Confezioni:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film.
Contenitore: 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale L. Bodio, 37/b
20158 Milano

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

042636237 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636249 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636252 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636264 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636276 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636288 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636290 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636302 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636314 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636326 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AI
042636338 - "320 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in contenitore PE

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 04/11/2013.

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO