

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rosa chiaro, oblunghe, convesse.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti.

Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen è un'associazione fissa indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### *Posologia*

La dose raccomandata di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen 320 mg/12,5 mg è una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione individuale della dose con i singoli componenti. In ogni caso deve essere curata la titolazione dei singoli componenti alla dose successiva, allo scopo di ridurre il rischio di ipotensione e di altri eventi avversi.

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

Dopo l'inizio della terapia deve essere valutata la risposta clinica a Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen e se la pressione arteriosa rimane incontrollata può essere aumentata la dose di uno dei due componenti, fino ad una dose massima di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen 320 mg/25 mg. L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane.

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

(Vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### *Metodo di somministrazione*

Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen può essere preso con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare (GFR)  $\geq 30$  ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen è controindicato nei pazienti con grave compromissione renale (GFR  $< 30$  ml/min) e anuria (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). L'uso concomitante di valsartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con compromissione renale (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Diabete mellito*

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

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

#### *Pazienti pediatrici*

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide 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 insufficienza epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min), anuria.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Modifiche degli elettroliti sierici

#### *Valsartan*

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

#### *Idroclorotiazide*

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipokaliemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico. La terapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata associata con iponatriemia e alcalosi ipocloremica. I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, aumentano l'escrezione urinaria di magnesio che può causare

ipomagnesiemia. L'escrezione di calcio viene ridotta dai diuretici tiazidici e ciò può provocare ipercalcemia.

Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, deve essere effettuato un controllo periodico degli elettroliti sierici, ad intervalli appropriati.

#### Pazienti con deplezione di sodio e/o di volume

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

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

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 l'esame della funzionalità renale. L'uso di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica grave non è stato stabilito. Pertanto non può essere escluso che, a causa dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone la somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen possa essere associata ad un peggioramento della funzionalità renale. Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen non deve essere usato in questi pazienti.

#### Stenosi dell'arteria renale

Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen non deve essere usato come antipertensivo in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi arteriosa in presenza di un unico rene poiché in questi pazienti l'urea ematica e la creatinina sierica potrebbero aumentare.

#### Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen in quanto il loro sistema renina-angiotensina non viene attivato.

#### Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per tutti gli altri vasodilatatori è necessaria particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HOCM, Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy).

#### 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 TecniGen è utilizzato in pazienti con compromissione renale si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico. L'uso concomitante degli ARB – incluso valsartan - o degli ACEI con aliskiren è controindicato nei pazienti con compromissione renale ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### Trapianto renale

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza d'impiego di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, senza colestasi, Valsartan e

Idroclorotiazide TecniGen deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I diuretici tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o malattia epatica progressiva, poiché minime alterazioni del bilancio idrico ed elettrolitico possono causare il coma epatico.

#### Precedenti episodi di angioedema

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

#### Lupus eritematoso sistemico

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

#### Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono alterare la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi e acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

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

#### Fotosensibilità

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

#### Gravidanza

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

#### Generali

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

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

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

chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

#### 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.

#### Cancro della pelle non melanoma

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

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

### **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 la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. Poiché la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici, il rischio di tossicità da litio può presumibilmente essere ulteriormente aumentato con l'uso di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen. Nel caso la combinazione risultasse necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

#### *Uso concomitante che richiede cautela*

##### *Altri agenti antipertensivi*

Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (ad es. guanetidina, metildopa, vasodilatatori, ACEI, antagonisti del recettore dell'angiotensina, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e inibitori diretti della renina).

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

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

*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 e Idroclorotiazide TecniGen e FANS può condurre ad un peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

#### Interazioni correlate a valsartan

*Doppio blocco del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS) con ARB, ACEI o aliskiren*

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

L'uso concomitante degli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) – incluso valsartan - o degli inibitori dell'enzima di conversazione dell'angiotensina (ACEI) con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione renale ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vedere paragrafo 4.3).

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

*Uso concomitante non raccomandato*

*Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostitutivi del sale da cucina contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio.*

Qualora fosse necessario la somministrazione di un medicinale che altera i livelli del potassio in combinazione con valsartan, si raccomanda di controllare i livelli plasmatici del potassio.

*Trasportatori*

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

*Nessuna interazione*

Negli studi di interazione relativi a valsartan, non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative con valsartan o con alcuna delle seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative all'idroclorotiazide

### Usa concomitante che richiede cautela

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

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

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

#### *Medicinali che possono indurre torsioni di punta*

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

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

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

#### *Glicosidi digitalici*

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

#### *Sali di calcio e vitamina D*

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

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

I diuretici tiazidici possono influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotto dalla possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

#### *Beta bloccanti e diazossido*

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

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

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

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

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

#### *Amantadina*

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

#### *Resine a scambio ionico*

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

#### *Agenti citotossici*

Le 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)*

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

#### *Ciclosporina*

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

#### *Alcool, barbiturici e narcotici*

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

#### *Metildopa*

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

#### *Mezzi di contrasto iodati*

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### *Gravidanza*

#### Valsartan

L'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza (vedere



paragrafi 4.3 e 4.4).

Le evidenze epidemiologiche emerse sul rischio teratogeno conseguente a esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non hanno dato risultati conclusivi; non può tuttavia essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio associato agli inibitori del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), questa classe di farmaci potrebbe determinare rischi analoghi. Salvo nei casi in cui la prosecuzione della terapia con AIIRA sia ritenuta essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a un trattamento antiipertensivo alternativo che presenti un profilo di sicurezza ben definito per l'uso in gravidanza. In presenza di una diagnosi di gravidanza il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se opportuno, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con AIIRA nel corso del secondo e del terzo trimestre induce fetotossicità nell'uomo (riduzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3).

In caso di esposizione a un AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere posti sotto stretta osservazione per quanto riguarda ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Idroclorotiazide

Esiste una limitata esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente nel corso del primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre potrebbe compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti sul feto e sul neonato, quali ittero, disordini dell'equilibrio degli elettroliti e trombocitopenia.

#### Allattamento

Non sono disponibili informazioni sull'uso di valsartan durante l'allattamento al seno. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno. Non è quindi raccomandato l'uso di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen durante l'allattamento. Si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento a neonati e prematuri.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di valsartan/idroclorotiazide sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari è opportuno ricordare che possono occasionalmente manifestarsi capogiri o affaticamento.

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, a partire da quelle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan/idroclorotiazide

|   |  |
|---|--|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                              |  |
| Non comune  | Disidratazione   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>  |  |
| Molto raro  | Capogiri   |
| Non comune  | Parestesia   |
| Non nota  | Sincope  |
| <b>Patologie dell'occhio</b>  |  |
| Non comune  | Visione offuscata  |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>                                  |  |
| Non comune  | Tinnito  |
| <b>Patologie vascolari</b>  |  |
| Non comune  | Ipotensione  |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |  |
| Non comune  | Tosse  |
| Non nota  | Edema polmonare non cardiogeno   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |  |
| Molto raro  | Diarrea  |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |  |
| Non comune  | Mialgia  |
| Molto raro  | Artralgia  |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |  |
| Non nota  | Compromissione della funzionalità renale   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  |
| Non comune  | Affaticamento  |
| <b>Esami diagnostici</b>  |  |
| Non nota  | Aumenti dell'acido urico sierico, aumenti della creatinina sierica e della bilirubina sierica, ipokaliemia, iponatriemia, aumento dell'azoto ureico ematico, neutropenia |

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse già riportate per ciascuno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di post-marketing.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan

|   |   |
|---|---|
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> |   |
| Non nota                                      | Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia |

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

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con idroclorotiazide

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

|  |   |
|--|---|
| <b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b> |   |
| Non nota   | Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)    |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>                              |   |
| Raro   | Trombocitopenia, talvolta con porpora   |
| Molto raro   | Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica, insufficienzamidollare                    |
| Non nota   | Anemia aplastica  |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                                    |   |
| Molto raro   | Reazioni di ipersensibilità   |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                         |   |
| Molto comune   | Ipokaliemia, aumento dei lipidi ematici (soprattutto ad alte dosi)                      |
| Comune   | Iponatriemia, ipomagnesiemia, iperuricemia  |
| Raro   | Ipercalcemia, iperglicemia, glicosuria e peggioramento dello stato metabolico diabetico |
| Molto raro   | Alcalosi ipocloremica   |

|   |  |
|---|--|
| <b>Disturbi psichiatrici</b>  |  |
| Raro  | Depressione, disturbi del sonno  |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>  |  |
| Raro  | Cefalea, capogiri, parestesia  |
| <b>Patologie dell'occhio</b>  |  |
| Raro  | Compromissione della vista   |
| Non noto  | Glaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale   |
| <b>Patologie cardiache</b>  |  |
| Raro  | Aritmie cardiache  |
| <b>Patologie vascolari</b>  |  |
| Comune  | Ipotensione posturale  |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |  |
| Molto raro  | Distress respiratorio, comprendente polmonite ed edema polmonare   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |  |
| Comune  | Perdita di appetito, nausea lieve e vomito   |
| Raro  | Stipsi, malessere gastrointestinale, diarrea   |
| Molto raro  | Pancreatite  |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |  |
| Raro  | Colestasi intraepatica o ittero  |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |  |
| Non nota  | Disfunzione renale, insufficienza renale acuta   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  |
| Comune  | Orticaria ed altre forme di eruzione cutanea   |
| Raro  | Fotosensibilità  |
| Molto raro  | Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo |
| Non nota  | Eritema multiforme   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  |
| Non nota  | Piressia, astenia  |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |  |
| Non nota  | Spasmo muscolare   |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                    |  |
| Comune  | Impotenza  |

*Descrizione di reazioni avverse selezionate*

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Il sovradosaggio con valsartan potrebbe determinare una marcata ipotensione, che a sua volta potrebbe causare una riduzione del livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. In seguito a sovradosaggio di idroclorotiazide possono inoltre verificarsi i seguenti segni e sintomi: nausea, sonnolenza, ipovolemia e disturbi degli elettroliti associati ad aritmie cardiache e spasmi muscolari.

### Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi. Deve essere data priorità alla stabilizzazione del sistema circolatorio.

Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e prontamente reintegrato con sali e supplementazione di volume.

Valsartan non può essere eliminato mediante emodialisi a causa del suo forte legame plasmatico, mentre è possibile ottenere la rimozione dell'idroclorotiazide mediante dialisi.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### *Valsartan/idroclorotiazide*

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 320 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica sia con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Anche la differenza nella riduzione della pressione sistolica tra il dosaggio da 320/25 mg e da 320/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica.

Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq 10$  mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 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, a disegno fattoriale, che ha confrontato le diverse dosi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide con i rispettivi singoli componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto sia al placebo (7,0/5,9 mmHg) e alle rispettive monoterapie, cioè idroclorotiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione  $\geq 10$  mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) e alle rispettive monoterapie, cioè idroclorotiazide 12,5 mg (60%),

idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

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

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

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

### Valsartan

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

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

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

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

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs. amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 uomini) con microalbuminuria (valsartan: 58 mcg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia  $< 120$  µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ( $p < 0,001$ ) del 42% ( $-24,2$  µg/min; 95% CI:  $-40,4$  a  $-19,1$ ) con valsartan e di circa il 3% ( $-1,7$  µg/min; 95% CI:  $-5,6$  a  $14,9$ ) con amlodipina nonostante diminuzioni simili della pressione arteriosa in entrambi i gruppi. Lo studio Valsartan Reduction of Proteinuria (DROP) ha valutato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'escrezione urinaria di albumina (UAE) in 391 pazienti ipertesi (PB=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria

(media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e sono stati trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95%CI: 22% a 47%) e del 44% con valsartan 320 mg (95%CI: 31% a 54%). È risultato che 160-320 mg di valsartan ha 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 VANephron-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. VANEPHRON- 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 cortecchia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, forse per competizione con il sito del Cl<sup>-</sup>, influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone, della perdita del potassio urinario e di una diminuzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone viene mediato dall'angiotensina II, di modo che con la somministrazione contemporanea di valsartan la riduzione del potassio sierico è meno pronunciata di quella osservata in corso di monoterapia con idroclorotiazide.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose 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 di idroclorotiazide è ridotta di circa il 30% se somministrato in concomitanza con valsartan. La cinetica del valsartan non viene notevolmente influenzata dalla somministrazione concomitante con idroclorotiazide. Questa interazione osservata non ha impatto sull'uso di valsartan e idroclorotiazide in associazione, in quanto gli studi clinici controllati hanno dimostrato un chiaro effetto antipertensivo, superiore a quello ottenuto con i singoli principi attivi somministrati in monoterapia, o con il placebo.

### Valsartan

#### *Assorbimento*

In seguito alla somministrazione orale del solo valsartan, le concentrazioni plasmatiche di picco di valsartan si raggiungono nell'arco di 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. L'assunzione di cibo riduce l'esposizione (determinata in base alla AUC) al valsartan del 40% circa e le concentrazioni plasmatiche di picco (C<sub>max</sub>) del 50% circa, sebbene le concentrazioni plasmatiche di valsartan 8 ore dopo la somministrazione siano analoghe nei gruppi che hanno assunto cibo e in quelli a digiuno. Tale riduzione della AUC non è, tuttavia, accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, e valsartan può pertanto essere somministrato con o senza cibo.

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione allo stato stazionario di valsartan dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, a indicazione del fatto che valsartan non si distribuisce ampiamente nei tessuti. Valsartan si lega fortemente alle proteine sieriche (94–97%), soprattutto all'albumina sierica.

#### *Biotrasformazione*

Valsartan non subisce una biotrasformazione rilevante poichè solo il 20% circa della dose viene recuperato in forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (inferiori al 10% della AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

#### *Eliminazione*

Valsartan mostra una cinetica di decadimento multiesponenziale ( $t_{1/2\alpha} < 1$  ora e  $t_{1/2\beta}$  circa 9 ore). Valsartan è eliminato principalmente nelle feci (circa l'83% della dose) e nelle urine (circa il 13% della dose), soprattutto in forma di farmaco invariato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica di valsartan è di circa 2 l/ora e la sua clearance renale è di 0,62 l/ora (il 30% della clearance totale). L'emivita di valsartan è di 6 ore.

### *Idroclorotiazide*



### *Assorbimento*

L'assorbimento dell'idroclorotiazide, dopo somministrazione orale, è rapido ( $t_{max}$  circa 2 ore). L'aumento del valore medio di AUC è lineare e proporzionale alla dose nell'intervallo terapeutico. L'effetto del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora si verificasse, ha scarso significato clinico. La biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide dopo somministrazione orale è del 70%.

### *Distribuzione*

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

L'idroclorotiazide circolante si lega alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte rispetto al plasma.

### *Eliminazione*

L'idroclorotiazide è eliminata prevalentemente come composto non modificato. Nella fase finale dell'eliminazione, l'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con una emivita che varia mediamente da 6 a 15 ore. La cinetica dell'idroclorotiazide non cambia nella somministrazione a dosi ripetute e, se somministrata una volta al giorno, l'accumulo è minimo.

Oltre il 95% della dose assorbita di idroclorotiazide viene escreta in forma di composto invariato nelle urine. La clearance renale è costituita da filtrazione passiva e secrezione attiva nel tubulo renale.

### *Popolazioni speciali*

#### *Anziani*

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

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

#### *Compromissione renale*

Alle dosi raccomandate di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen, non è richiesta una correzione della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) compresa tra 30 e 70 ml/min. Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di Valsartan e Idroclorotiazide TecniGen in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (GFR < 30 ml/min) e nei pazienti sottoposti a dialisi. Il valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e non viene rimosso mediante la dialisi, mentre la rimozione dell'idroclorotiazide può essere effettuata con la dialisi.

In presenza di compromissione renale, i livelli plasmatici di picco medi e valori di AUC di idroclorotiazide sono aumentati e il tasso di escrezione urinaria è ridotta. Nei pazienti con lieve o moderata compromissione renale, è stato osservato un aumento di 3 volte dell'AUC di idroclorotiazide. Nei pazienti con compromissione renale grave è stato osservato un aumento di 8 volte della AUC. L'idroclorotiazide è controindicata nei 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 a valsartan è risultata all'incirca raddoppiata 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 patologia epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Nella scimmia sono stati osservati danni nella mucosa gastrica (da 30 + 9 mg/kg/die).

L'associazione ha inoltre provocato iperplasia delle arteriole afferenti nel rene (a 600 + 188 mg/kg/die nel ratto e da 30 + 9 mg/kg/die nella scimmia). Queste dosi nella scimmia rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m<sup>2</sup>. Nel ratto queste dosi rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m<sup>2</sup> (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 in termini di mutagenicità, rottura cromosomica o carcinogenesi, in quanto non è stata evidenziata interazione tra le due sostanze. Comunque, questi test sono stati condotti separatamente con valsartan e idroclorotiazide e non hanno evidenziato effetti mutageni, di rottura cromosomica o carcinogenicità.

Nei ratti, dosi di valsartan tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e durante l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana raccomandata in mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Risultati simili sono stati osservati per valsartan/idroclorotiazide in ratti e conigli. Negli studi di sviluppo embrio-fetale (segmento II) con valsartan/idroclorotiazide nel ratto e nel coniglio non c'è

stata evidenza di teratogenicità, è stata tuttavia osservata fetotossicità associata a tossicità materna.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Magnesio stearato

Rivestimento:

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

### **6.1 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.2 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.3 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

### **6.4 Natura e contenuto del contenitore**

Valsartan e Idroclorotiazide **Tecnigen** 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister PCTFE/Vinile LHD/Alluminio trasparenti in confezioni da 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.5 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

L'eventuale prodotto non utilizzato e i rifiuti derivanti dal medicinale devono essere smaltiti in accordo con le normative locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TECNIMEDE Sociedade Técnico-Medicinal S.A.

Rua da Tapada Grande, n. 2

Abrunheira - 2710-089 Sintra, Portogallo.

### Concessionario per la vendita

Tecnigen S.r.l.

Via Galileo Galilei, 40 - 20092 Cinisello Balsamo (MI).

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

041944048 - "320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PCTFE/VLHD/Al.

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

Prima autorizzazione: 23/01/2013.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2021.