

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMLODIPINA E VALSARTAN DOC 5 mg/80 mg compresse rivestite con film  
AMLODIPINA E VALSARTAN DOC 5 mg/160 mg compresse rivestite con film  
AMLODIPINA E VALSARTAN DOC 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 80 mg di valsartan.

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 160 mg di valsartan.

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato) e 160 mg di valsartan.

Eccipiente con effetti noti:

ogni compressa rivestita con film contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC 5 mg/80 mg sono rotonde, biconvesse, gialle, 8 mm di diametro con "1" inciso su un lato e "LD" sull'altro.

Le compresse rivestite con film di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC 5 mg/160 mg sono ovali, biconvesse, gialle, di dimensioni pari a 13,5 mm di lunghezza x 7 mm di larghezza, con "2" inciso su un lato e "LD" sull'altro.

Le compresse rivestite con film di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC 10 mg/160 mg sono ovali, biconvesse, bianche, di dimensioni pari a 13,5 mm di lunghezza x 7 mm di larghezza, con "3" inciso su un lato e "LD" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

AMLODIPINA E VALSARTAN DOC è indicato negli adulti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da amlodipina o valsartan in monoterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC è una compressa al giorno.

AMLODIPINA E VALSARTAN DOC 5 mg/80 mg può essere somministrato a pazienti la cui pressione non è adeguatamente controllata con 5 mg di amlodipina o 80 mg di valsartan da soli.

AMLODIPINA E VALSARTAN DOC 5 mg/160 mg può essere somministrato a pazienti la cui pressione non è adeguatamente controllata con 5 mg di amlodipina o 160 mg di valsartan da soli.

AMLODIPINA E VALSARTAN DOC 10 mg/160 mg può essere somministrato a pazienti la cui pressione non è adeguatamente controllata con 10 mg di amlodipina o 160 mg di valsartan da soli o con AMLODIPINA E VALSARTAN DOC 5 mg/160 mg.

AMLODIPINA E VALSARTAN DOC può essere preso con o senza cibo.

Si raccomanda la titolazione individuale dei due componenti (cioè amlodipina e valsartan) prima di passare all'associazione fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

Per i pazienti che assumono compresse/capsule separate di valsartan e amlodipina, può essere conveniente passare a AMLODIPINA E VALSARTAN DOC contenente le stesse dosi di componenti.

#### *Danno renale*

Non ci sono dati disponibili sui pazienti con grave danno renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale lieve o moderato. In caso di moderato danno renale, si consiglia il controllo dei livelli di potassio e di creatinina.

#### *Compromissione epatica*

AMLODIPINA E VALSARTAN DOC è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

AMLODIPINA E VALSARTAN DOC deve essere somministrato con cautela a pazienti con compromissione epatica o con disturbi da ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è di 80 mg. Non sono state stabilite raccomandazioni di dosaggi di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Quando i pazienti ipertesi elegibili (vedere paragrafo 4.1) vengono passati ad amlodipina o a AMLODIPINA E VALSARTAN DOC, deve essere usata la dose più bassa disponibile di amlodipina in monoterapia o del componente amlodipina rispettivamente.

#### *Anziani (65 anni di età ed oltre)*

Quando si aumenta la dose nei pazienti anziani è necessaria cautela. Quando i pazienti ipertesi elegibili vengono passati ad amlodipina o a AMLODIPINA E VALSARTAN DOC (vedere paragrafo 4.1), la dose più bassa disponibile di amlodipina in monoterapia o del componente amlodipina rispettivamente, deve essere usata.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda di prendere AMLODIPINA E VALSARTAN DOC con un po' d'acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Grave compromissione epatica, cirrosi biliare o colestasi

- L'uso concomitante di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ipotensione grave
- Shock, incluso shock cardiogeno
- Ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (es. cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio.

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

La sicurezza e l'efficacia di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

##### 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).

##### Pazienti sodio e/o volume depleti

In studi controllati con placebo, è stata osservata ipotensione eccessiva nello 0,4% dei pazienti con ipertensione non complicata trattati con AMLODIPINA E VALSARTAN DOC. Nei pazienti con un attivato sistema renina-angiotensina (come i pazienti volume e/o sale depleti che ricevono alte dosi di diuretici) che assumono antagonisti dei recettori dell'angiotensina, può verificarsi ipotensione sintomatica. Si raccomanda la correzione di questa condizione prima di iniziare la somministrazione di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC o uno stretto controllo medico all'inizio del trattamento.

Se durante l'uso di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di salina normale. La terapia può proseguire fino a quando la pressione si è stabilizzata.

##### Iperkaliemia

L'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio, o di altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (eparina ecc..) deve essere effettuato con cautela e con un frequente monitoraggio dei livelli di potassio.

##### Stenosi dell'arteria renale

AMLODIPINA E VALSARTAN DOC deve essere impiegato con cautela per trattare l'ipertensione in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale di rene unico poiché in questi pazienti l'urea nel sangue e la creatinina sierica possono aumentare.

##### Trapianto renale

Ad oggi non si ha esperienza sull'uso sicuro di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

##### Compromissione epatica

Valsartan è principalmente eliminato immodificato tramite la bile. L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori AUC sono più elevati nei pazienti con compromissione epatica; non sono state stabilite

raccomandazioni sul dosaggio. Deve essere prestata particolare cautela nella somministrazione di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC a pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata o con disturbi da ostruzione biliare.

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata senza colestasi, la dose massima raccomandata di valsartan è 80 mg.

#### Danno renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC nei pazienti con danno renale da lieve a moderato (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). In caso di moderato danno renale, si consiglia il controllo dei livelli di potassio e di creatinina.

#### Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con l'antagonista dell'angiotensina II valsartan in quanto il loro sistema renina-angiotensina-aldosterone è già alterato dalla malattia di base.

#### Angioedema

È stato segnalato angioedema, incluso gonfiore alla laringe e alla glottide, che causa ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore al volto, alle labbra, alla faringe e/o alla lingua in pazienti trattati con valsartan. Alcuni di questi pazienti avevano precedentemente riportato angioedema con altri medicinali, compresi gli ACE inibitori. AMLODIPINA E VALSARTAN DOC deve essere interrotto immediatamente nei pazienti che sviluppano angioedema e non deve essere risomministrato.

#### Insufficienza cardiaca/post-infarto miocardico

In individui predisposti, è possibile prevedere modifiche della funzionalità renale in conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. In pazienti con grave insufficienza cardiaca, nei quali la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con ACE inibitori e con antagonisti del recettore dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e (raramente) ad insufficienza renale acuta e/o morte. Esiti simili sono stati riportati con valsartan. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca o post-infarto miocardico deve sempre includere un esame della funzione renale.

In uno studio a lungo termine controllato verso placebo (PRAISE-2) sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di eziologia non ischemica con NYHA (New York Heart Association Classification) III e IV, l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare, nonostante nessuna differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo.

I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

#### Stenosi della valvola aortica e mitralica

Come per tutti gli altri vasodilatatori, è necessaria particolare cautela in pazienti con stenosi mitralica o con stenosi aortica significativa che non sia di grado elevato.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, ARB 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, ARB 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 ARB non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Oltre ai pazienti ipertesi, AMLODIPINA E VALSARTAN DOC non è stato studiato in alcuna altra popolazione di pazienti.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

#### Interazioni comuni relative all'associazione

Non sono stati effettuati studi di interazione tra medicinali con l'associazione amlodipina/valsartan e altri medicinali.

#### Da considerare se usati contemporaneamente

##### Altri agenti antipertensivi

I comuni agenti antipertensivi (ad es. alfa bloccanti, diuretici) ed altri medicinali che possono causare effetti avversi ipotensivi (ad es. antidepressivi triciclici, alfa bloccanti usati nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna) possono aumentare l'effetto antipertensivo dell'associazione.

#### Interazioni relative all'amlodipina

##### Uso concomitante non raccomandato

##### Pompelmo o succo di pompelmo

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

##### Richiedono cautela se usati contemporaneamente

##### Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

*Induttori del CYP3A4 (agenti anticonvulsivanti [p.e. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone], rifampicina, Hypericum perforatum)*

Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Esiste il rischio di livelli ematici aumentati di tacrolimus quando co-somministrato con amlodipina. Per evitare la tossicità da tacrolimus, la somministrazione di amlodipina a pazienti trattati con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus, quando appropriato.

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Sussiste un aumento del rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda di tenere i pazienti sotto stretta osservazione quando l'amlodipina viene co-somministrata con claritromicina.

#### *Simvastatina*

La cosomministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha prodotto un incremento del 77% dell'esposizione a simvastatina, rispetto a quella ottenuta con simvastatina da sola. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.

#### *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

#### Da considerare se usati contemporaneamente

##### *Altri*

In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

#### Interazioni relative a valsartan

#### Uso contemporaneo non raccomandato

##### *Litio*

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio sono stati riscontrati durante la somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso valsartan. Pertanto, durante l'uso concomitante si raccomanda un monitoraggio accurato dei livelli sierici di litio. Se si utilizza anche un diuretico, il rischio di tossicità del litio potrebbe essere incrementato ulteriormente da AMLODIPINA E VALSARTAN DOC.

#### *Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio e altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio*

Se sono prescritti in associazione con valsartan medicinali che modificano i livelli di potassio, si raccomanda di controllare frequentemente i livelli ematici di potassio.

#### Richiedono cautela se usati contemporaneamente

*Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori selettivi COX-2, l'acido acetilsalicilico ( $\geq 3$  g al giorno) e i FANS non selettivi*

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati contemporaneamente ai FANS può verificarsi una attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e di FANS può portare ad un maggiore rischio di un peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Si raccomanda quindi il controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento, insieme ad un'adeguata idratazione del paziente.

#### *Inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir)*

I risultati di uno studio *in vitro* sul tessuto epatico umano indicano che valsartan è un substrato del trasportatore di captazione epatico OATP1B1 e del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La cosomministrazione di inibitori del trasportatore di captazione (rifampicina, ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica al valsartan.

#### *Duplici blocco del RAAS con ARB, ACE inibitori o aliskiren*

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren,

è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Altri*

In monoterapia con valsartan, non sono state riscontrate interazioni di rilevanza clinica con le seguenti sostanze: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide.

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

#### Gravidanza

##### *Amlodipina*

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita. Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando il disturbo comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

##### *Valsartan*

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

L'evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione agli 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 (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. 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 immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

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

#### Allattamento

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con AMLODIPINA E VALSARTAN DOC deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento del bambino e del beneficio della terapia con AMLODIPINA E VALSARTAN DOC per la madre.

Non sono disponibili informazioni riguardanti l'uso dell'associazione amlodipina/valsartan durante l'allattamento, pertanto AMLODIPINA E VALSARTAN DOC non è raccomandato e sono da preferire

trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

#### Fertilità

Non ci sono studi clinici sulla fertilità con AMLODIPINA E VALSARTAN DOC.

#### *Valsartan*

Valsartan non ha avuto effetti avversi sulla capacità riproduttiva di topi maschi o femmine a dosi fino a 200 mg/kg/giorno per via orale. Questa dose è 6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in termini di mg/m<sup>2</sup> (il calcolo si basa su una dose orale di 320 mg/giorno ed un paziente di 60 kg).

#### *Amlodipina*

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state segnalate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

I pazienti che assumono AMLODIPINA E VALSARTAN DOC e che guidano veicoli o utilizzano macchinari devono considerare che potrebbero occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento, o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza dell'associazione amlodipina/valsartan è stata valutata in cinque studi clinici controllati effettuati su 5.175 pazienti, dei quali 2.613 hanno ricevuto valsartan in associazione con amlodipina. Le seguenti reazioni avverse sono risultate le più frequenti o le più significative o gravi: nasofaringite, influenza, ipersensibilità, cefalea, sincope, ipotensione ortostatica, edema, edema plastico, edema facciale, edema periferico, affaticamento, arrossamento, astenia e vampate di calore.

##### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate in termini di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo	Reazioni avverse				Frequenza		
					Amlodipina/valsartan	Amlodipina	Valsartan
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite				Comune	--	--
	Influenza				Comune	--	--
Patologie del sistema emolinfopoietico	Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito				--	--	Non nota
	Leucopenia				--	Molto raro	--
	Neutropenia				--	--	Non nota
	Trombocitopenia, talvolta con normocromia				--	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema	Ipersensibilità				Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia				Non comune	--	--
	Ipercalcemia				Non comune	--	--
	Iperglicemia				--	Molto raro	--
	Iperlipidemia				Non comune	--	--
	Iperuricemia				Non comune	--	--
	Ipokaliemia				Comune	--	--
	Iponatremia				Non comune	--	--
Disturbi psichiatrici	Depressione				--	Non	--
	Ansia				Raro	--	--
	Insonnia/disturbi del sonno				--	Non	--
	Sbalzi d'umore				--	Non	--
	Confusione				--	Raro	--
Patologie del sistema nervoso	Coordinazione anormale				Non comune	--	--
	Capogiri				Non comune	Comune	--
	Capogiri posturali				Non comune	--	--
	Disgeusia				--	Non	--
	Sindrome extrapiramidale				--	Non nota	--
	Cefalea				Comune	Comune	--
	Ipertonia				--	Molto raro	--
	Parestesia				Non comune	Non	--
	Neuropatia periferica				--	Molto raro	--
	Sonnolenza				Non comune	Comune	--
	Sincope				--	Non	--
	Tremore				--	Non	--
Patologie dell'occhio	Disturbi visivi				Raro	Non	--
	Compromissione della vista				Non comune	Non	--
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito				Raro	Non	--
	Vertigini				Non comune	--	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non	Com	--			
	Sincope	Raro	--	--			
	Tachicardia	Non	--	--			
	Aritmia (comprese bradicardia)	--	Molto raro	--			
	Infarto	--	Molto raro	--			
Patologie vascolari	Rossore	--	Com	--			
	Ipotensione	Raro	Non	--			
	Ipotensione	Non	--	--			
	Vasculite	--	Molto raro	Non nota			
Patologie respiratorie	Tosse	Non	Molto raro	Non comune			
	Dispnea	--	Non	--			
	Dolore	Non	--	--			
	Rinite	--	Non	--			
Patologie gastroenteriche	Fastidio addominale	Non comune	Comune	Non comune			
	Modificazioni	--	Non	--			

\* nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

#### Ulteriori informazioni sull'associazione

L'edema periferico, riconosciuto effetto indesiderato dell'amlodipina, è stato generalmente osservato con minore incidenza nei pazienti che hanno ricevuto l'associazione amlodipina/valsartan rispetto a quelli che hanno ricevuto solo amlodipina. In studi clinici controllati, in doppio cieco, l'incidenza di edema periferico in relazione alla dose è risultata essere la seguente:

% di pazienti con edema periferico		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipina (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

L'incidenza media di edema periferico, equamente distribuita tra tutte le dosi, è stata del 5,1% con l'associazione amlodipina valsartan.

#### Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse già riportate per uno dei singoli componenti (amlodipina o valsartan) possono essere potenziali reazioni avverse anche con AMLODIPINA E VALSARTAN DOC, pur non essendo state osservate negli studi clinici o durante la fase di commercializzazione.

#### Amlodipina

##### *Comune*

Sonnolenza, capogiri, palpitazioni, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie

##### *Non comune*

Insomnia, cambiamenti d'umore (inclusa ansia), depressione, tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, disturbi della vista (inclusa diplopia), tinnito, ipotensione, dispnea, rinite,

vomito,

dispepsia, alopecia, porpora, alterazione del colore della cute, iperidrosi, prurito, esantema, mialgia, ginecomastia, dolore toracico, malessere, aumento ponderale, calo ponderale

##### *Raro*

Confusione

##### *Molto raro*

Leucocitopenia, trombocitopenia, reazioni allergiche, iperglicemia, ipertonia, neuropatia periferica, infarto del miocardio, aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale), vasculite, pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale, epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici\*, angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità

\* nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

#### Valsartan

##### *Non noto*

Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potassio sierico, innalzamento dei valori della funzionalità epatica compresa bilirubina sierica, insufficienza e danno renale, innalzamento della creatinina sierica, angioedema, mialgia, vasculite, ipersensibilità compresa malattia da siero

#### 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 riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Non si ha esperienza di sovradosaggio con AMLODIPINA E VALSARTAN DOC. Il principale sintomo di sovradosaggio con valsartan può essere una marcata ipotensione con capogiri. Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed eventualmente, a tachicardia riflessa. È stata segnalata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.

### Trattamento

In caso di assunzione recente devono essere considerate l'induzione di vomito o la lavanda gastrica. È stato dimostrato che la somministrazione di carbone attivo a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina. Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC richiede un attivo sostegno cardiovascolare, comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'innalzamento delle estremità e il monitoraggio dei fluidi circolanti e della diuresi. Per ristabilire il tono vascolare e la pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni al suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

Sia amlodipina sia valsartan sono difficilmente eliminabili mediante dialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, associazioni; antagonisti dell'angiotensina II e calcioantagonisti, codice ATC: C09DB01

AMLODIPINA E VALSARTAN DOC associa due medicinali antipertensivi con meccanismo complementare per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: l'amlodipina appartiene alla classe dei calcio antagonisti ed il valsartan alla classe dei medicinali antagonisti dell'angiotensina II. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in grado maggiore rispetto ad entrambi i singoli componenti.

### Amlodipina/Valsartan

Nell'intervallo di dose terapeutico, l'associazione di amlodipina e valsartan determina riduzioni dose-dipendenti della pressione arteriosa. L'effetto antipertensivo di una singola dose dell'associazione persiste per 24 ore.

### *Studi controllati verso placebo*

Oltre 1.400 pazienti ipertesi hanno ricevuto l'associazione amlodipina/valsartan una volta al giorno in due studi controllati verso placebo. Sono stati arruolati adulti con ipertensione essenziale non complicata da lieve a moderata (pressione diastolica media in posizione seduta  $\geq 95$  e  $< 110$  mmHg). Sono stati esclusi i pazienti

con elevati rischi cardiovascolari – insufficienza cardiaca, diabete di tipo I, diabete di tipo II scarsamente controllato e anamnesi di infarto miocardico o ictus verificatisi entro un anno.

#### *Studi controllati verso farmaco attivo in pazienti che non rispondono alla monoterapia*

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, in pazienti non adeguatamente controllati con valsartan 160 mg, è stata dimostrata la normalizzazione della pressione arteriosa (alla fine dello studio pressione diastolica in posizione seduta <90 mmHg) nel 75% dei pazienti trattati con amlodipina/valsartan 10 mg/160 mg e nel 62% dei pazienti trattati con amlodipina/valsartan 5 mg/160 mg, rispetto al 53% dei pazienti rimasti in trattamento con valsartan 160 mg. L'aggiunta di amlodipina 10 mg e 5 mg ha determinato un'ulteriore riduzione della pressione sistolica/diastolica rispettivamente di 6,0/4,8 mmHg e 3,9/2,9 mmHg, rispetto ai pazienti rimasti in trattamento solo con valsartan 160 mg.

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli, in pazienti non adeguatamente controllati con amlodipina 10 mg, è stata dimostrata la normalizzazione della pressione arteriosa (alla fine dello studio pressione diastolica in posizione seduta <90 mmHg) nel 78% dei pazienti trattati con amlodipina/valsartan 10 mg/160 mg, rispetto al 67% dei pazienti rimasti in trattamento con amlodipina 10 mg. L'aggiunta di valsartan 160 mg ha determinato un'ulteriore riduzione della pressione sistolica/diastolica di 2,9/2,1 mmHg, rispetto ai pazienti rimasti in trattamento solo con amlodipina 10 mg.

L'associazione amlodipina/valsartan è stata anche studiata in uno studio controllato condotto su 130 pazienti ipertesi con pressione diastolica media in posizione seduta  $\geq 110$  mmHg e <120 mmHg. In questo studio (pressione basale 171/113 mmHg), la terapia con l'associazione amlodipina/valsartan 5 mg/160 mg titolato a 10 mg/160 mg ha ridotto la pressione in posizione seduta di 36/29 mmHg rispetto alla riduzione di 32/28 mmHg di una terapia con lisinopril/idroclorotiazide 10 mg/12,5 mg titolati a 20 mg/12,5 mg.

In due studi di follow-up a lungo termine, l'effetto dell'associazione amlodipina/valsartan è stato mantenuto per oltre un anno. La brusca sospensione dell'associazione amlodipina/valsartan non è stata associata ad un rapido innalzamento della pressione arteriosa.

Età, sesso, razza o indice di massa corporea ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, <30 kg/m<sup>2</sup>) non hanno influenzato la risposta all'associazione amlodipina/valsartan.

Oltre ai pazienti ipertesi, l'associazione amlodipina/valsartan non è stata studiata in alcuna popolazione di pazienti. Valsartan è stato studiato in pazienti con infarto miocardico recente e insufficienza cardiaca. Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

#### Amlodipina

La componente amlodipina dell'associazione amlodipina/valsartan inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici. I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzionalità renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzionalità cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o sotto pacing) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul dP/dt o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

#### *Uso in pazienti con ipertensione*

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% in confronto a 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p <0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89 1,02] p=0,20.

#### Valsartan

Valsartan è un antagonista potente e specifico dei recettori dell'angiotensina II, attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT<sub>1</sub>, responsabile degli effetti dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di angiotensina II, conseguente al blocco dei recettori AT<sub>1</sub> attuato dal valsartan, può stimolare i recettori AT<sub>2</sub> e ciò sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT<sub>1</sub>.

Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT<sub>1</sub> ed ha un'affinità molto maggiore per il recettore AT<sub>1</sub> (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT<sub>2</sub>.

Valsartan non inibisce l'ACE, noto anche come chinasi II, che converte l'angiotensina I in angiotensina II e degrada la bradichinina. Poiché non esercitano alcun effetto sull'ACE e non c'è un potenziamento della bradichinina o della sostanza P, è poco probabile che gli antagonisti dell'angiotensina II siano associati a tosse. Nelle sperimentazioni cliniche in cui il valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ( $p < 0,05$ ) inferiore nei pazienti trattati con il valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con il valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ( $p < 0,05$ ). Il valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si verifica entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, con qualsiasi dose, la riduzione massima della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane e si mantiene nel corso del trattamento a lungo termine. La brusca sospensione di valsartan non è stata associata ad ipertensione di rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

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

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

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

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Linearità

Amlodipina e valsartan presentano una farmacocinetica lineare.

### Amlodipina/valsartan

Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC, i picchi di concentrazione plasmatica di valsartan e amlodipina vengono raggiunti in 3 e 6-8 ore, rispettivamente. La velocità e l'entità dell'assorbimento di AMLODIPINA E VALSARTAN DOC sono equivalenti alla biodisponibilità di valsartan e amlodipina quando somministrati in compresse individuali.

### Amlodipina

#### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata calcolata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

#### *Biotrasformazione*

Amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi.

#### *Eliminazione*

L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua. Il dieci per cento dell'amlodipina originale ed il 60% dei metaboliti dell'amlodipina sono escreti nell'urina.

### Valsartan

#### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale di valsartan da solo, il picco di concentrazione plasmatica di valsartan viene raggiunto in 2-4 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata mediante l'AUC) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico e valsartan può quindi essere somministrato sia con che senza cibo.

#### *Distribuzione*

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 17 litri, a dimostrazione che valsartan non si distribuisce estesamente nei tessuti. Valsartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (94-97%), principalmente all'albumina sierica.

#### *Biotrasformazione*

Valsartan non viene estesamente metabolizzato, in quanto solo il 20% della dose viene ritrovata sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

#### *Eliminazione*

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

## Popolazioni speciali

### Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

### Anziani (65 anni di età ed oltre)

Il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile in pazienti giovani ed anziani. Nei pazienti anziani, la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando un aumento dell'area sotto la curva (AUC) e dell'emivita di eliminazione. L'AUC sistemica media del valsartan è superiore del 70% negli anziani rispetto ai giovani, è necessaria quindi cautela quando si aumentano le dosi.

### Danno renale

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata da un danno renale. Come prevedibile per un farmaco la cui clearance renale rappresenta solo il 30% della clearance plasmatica totale, non è stata osservata alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione sistemica a valsartan.

### Compromissione epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con compromissione epatica hanno una clearance ridotta di amlodipina che risulta in una emivita più lunga e in un aumento dell'AUC di circa il 40-60%. In media, in pazienti con malattia epatica cronica da lieve a moderata, l'esposizione a valsartan (misurata mediante i valori di AUC) è il doppio rispetto a quella riscontrata nei volontari sani (confrontati per età, sesso e peso). Nei pazienti con malattia epatica si deve prestare cautela (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### *Amlodipina/valsartan*

Le reazioni avverse con possibile rilevanza clinica osservate negli studi su animali sono state le seguenti. In ratti maschi, ad una esposizione di circa 1,9 (valsartan) e 2,6 (amlodipina) volte le dosi cliniche di 160 mg di valsartan e 10 mg di amlodipina, sono stati osservati segni istopatologici di infiammazione dello stomaco ghiandolare. Ad esposizioni superiori si sono verificate ulcerazione ed erosione della mucosa dello stomaco sia in ratti maschi che femmine. Simili cambiamenti sono stati osservati anche nel gruppo trattato con valsartan da solo (esposizione a 8,5-11,0 volte la dose clinica di 160 mg di valsartan).

Ad una esposizione di 8-13 (valsartan) e 7-8 (amlodipina) volte la dose clinica di 160 mg di valsartan e 10 mg di amlodipina sono state riscontrate una maggiore incidenza e severità di basofilia/ialinizzazione dei tubuli renali, dilatazione e formazione di cilindri renali, così come infiammazione interstiziale linfocitaria ed ipertrofia della media arteriolare. Simili cambiamenti si sono riscontrati nel gruppo trattato con valsartan da solo (esposizione a 8.5-11,0 volte la dose clinica di 160 mg valsartan).

Negli studi di sviluppo embrio-fetale nel ratto, ad esposizioni di circa 12 (valsartan) e 10 (amlodipina) volte le dosi cliniche di 160 mg di valsartan and 10 mg di amlodipina, sono stati osservati aumentata incidenza di ureteri dilatati, malformazione delle sternali e mancata ossificazione delle falangi delle zampe anteriori. Ureteri dilatati sono stati osservati anche nel gruppo trattato con valsartan da solo (esposizione a 12 volte la dose clinica di 160 mg di valsartan). Solo segni modesti di tossicità materna (moderata riduzione del peso corporeo) sono stati osservati in questo studio. La concentrazione massima alla quale non si sono riscontrati effetti sullo sviluppo (no-observed-effect-level) è risultata essere a 3-(valsartan) e 4- (amlodipina) volte l'esposizione clinica (in base all'AUC).

Per i singoli componenti non si è riscontrata alcuna evidenza di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

### *Amlodipina*

#### Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

#### Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo\* di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup>). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolostimolante, così come diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

#### Carcinogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup> raccomandata nell'uomo\* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

\*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

### *Valsartan*

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Nei ratti, dosi tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e l'allattamento hanno comportato un minore tasso 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 raccomandata nell'uomo su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono una dose di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nel corso di studi non-clinici di sicurezza, alte dosi di valsartan (da 200 a 600 mg/kg di peso corporeo) hanno provocato nel ratto una riduzione dei parametri delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e variazioni nell'emodinamica renale (lieve aumento dell'urea plasmatica ed iperplasia dei tubuli renali e basofilia nei maschi). Tali dosi nei ratti (da 200 a 600 mg/kg/die) corrispondono rispettivamente a circa 6 e 18 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/m<sup>2</sup> (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso).

Nelle scimmie marmoset dosi simili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'urea e della creatinina.

In entrambe le specie è stata osservata anche ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari. Tutte le variazioni sono state attribuite all'attività farmacologica di valsartan che provoca un'ipotesione prolungata,

specialmente nelle scimmie marmoset. L'ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:  
Cellulosa microcristallina  
Povidone (K-29/32)  
Croscarmellosa sodica  
Talco  
Magnesio stearato

Rivestimento:  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol

*Solo nelle compresse da 5 mg/80 mg e 5 mg/160 mg:*  
Ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

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

Blister PVC/PVDC-Al

28 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**

DOC Generici S.r.l.  
Via Turati 40  
20121 Milano

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

044091015 - 5 mg/80 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
044091027 - 5 mg/160 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
044091039 - 10 mg/160 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al

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

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2017

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

Agenzia Italiana del Farmaco