

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dafiro 5 mg/80 mg compresse rivestite con film  
Dafiro 5 mg/160 mg compresse rivestite con film  
Dafiro 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Dafiro 5 mg/80 mg compresse rivestite con film

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

### Dafiro 5 mg/160 mg compresse rivestite con film

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

### Dafiro 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

### Dafiro 5 mg/80 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo scuro, rotonda con bordi smussati, con impresso "NVR" su un lato e "NV" sul lato opposto. Dimensioni approssimative: diametro 8,20 mm

### Dafiro 5 mg/160 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo scuro, ovale, con impresso "NVR" su un lato e "ECE" sul lato opposto. Dimensioni approssimative: 14,2 mm (lunghezza) x 5,7 mm (larghezza)

### Dafiro 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo chiaro, ovale, con impresso "NVR" su un lato e "UIC" sul lato opposto. Dimensioni approssimative: 14,2 mm (lunghezza) x 5,7 mm (larghezza)

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Dafiro 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 Dafiro è una compressa al giorno.

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

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

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

Dafiro può essere preso con o senza cibo.

Si raccomanda la titolazione individuale dei due componenti (amlodipina e valsartan) prima di passare all'associazione fissa. Se 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 ad Dafiro contenente le stesse dosi di componenti.

### Compromissione della funzionalità renale

Non sono disponibili dati clinici in pazienti con compromissione renale grave. DafiroNon è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata. In caso di moderata compromissione della funzionalità renale, si consiglia il controllo dei livelli di potassio e di creatinina.

### Compromissione della funzionalità epatica

Dafiro è controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3).

Dafiro deve essere somministrato con cautela a pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica o con disturbi da ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg. Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Quando i pazienti ipertesi con compromissione epatica eleggibili sono trasferiti al trattamento con amlodipina o con Dafiro (vedere paragrafo 4.1), deve essere usata la dose disponibile più bassa di amlodipina come monoterapia o di amlodipina come componente dell'associazione fissa, rispettivamente.

### Anziani (65 anni di età ed oltre)

Quando si aumentano le dosi nei pazienti anziani è necessaria cautela. Quando i pazienti ipertesi anziani eleggibili sono trasferiti al trattamento con amlodipina o con Dafiro (vedere paragrafo 4.1), deve essere usata la dose disponibile più bassa di amlodipina come monoterapia o di amlodipina come componente dell'associazione fissa, rispettivamente.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Dafiro 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 Dafiro con un po' d'acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave alterazione della funzionalità epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Uso concomitante di Dafiro con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73m<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 dell'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 d'impiego**

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina 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 Dafiro. 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 Dafiro o uno stretto controllo medico all'inizio del trattamento.

Se durante l'uso di Dafiro si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata una infusione endovenosa di salina normale. Una volta stabilizzata la pressione arteriosa, è possibile proseguire la terapia.

#### Iperpotassiemia

L'uso contemporaneo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (eparina, ecc.) deve essere effettuato con cautela, controllando frequentemente i livelli ematici di potassio.

### Stenosi dell'arteria renale

Dafiro 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 Dafiro in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

### Compromissione della funzionalità epatica

Valsartan viene principalmente eliminato non modificato attraverso la bile. L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Deve essere prestata particolare cautela nella somministrazione di Dafiro a pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata o con disturbi da ostruzione biliare.

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

### Compromissione della funzionalità renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Dafiro nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). In caso di moderata compromissione della funzionalità 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

Nei pazienti trattati con valsartan è stato riportato angioedema, incluso gonfiore della laringe e della glottide, che causa ostruzione delle vie aeree e/o rigonfiamento del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua. Alcuni di questi pazienti avevano precedentemente riportato angioedema con altri medicinali, compresi gli ACE inibitori. Dafiro deve essere interrotto immediatamente nei pazienti che sviluppano angioedema e non deve essere ri-somministrato.

### 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 duplice 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, Dafiro non è stato studiato in alcuna popolazione di pazienti.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni comuni relative all'associazione

Non sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci con Dafiro e altri medicinali.

#### Da considerare se usati contemporaneamente

##### *Altri farmaci antipertensivi*

I comuni farmaci 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 della dose.

*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).

#### *Simvastatina*

La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. 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 ciclosporine.

#### Interazioni relative al valsartan

#### Uso contemporaneo non raccomandato

##### *Litio*

In caso di co-somministrazione di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso il valsartan, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. 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 Dafiro.

#### *Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed 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), compresi gli inibitori selettivi COX-2, l'acido acetilsalicilico (>3 g/die) e i FANS non selettivi*

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente ai FANS, può verificarsi una diminuzione dell'effetto antipertensivo. Inoltre, l'uso contemporaneo di antagonisti dell'angiotensina II e di FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale ed i livelli sierici di potassio. 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 co-somministrazione 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 RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB 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 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 la malattia stessa comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

#### Valsartan

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un 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.

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

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

I neonati le cui madri 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. Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Dafiro durante l'allattamento, pertanto Dafiro 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 Dafiro.

## 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 riportate 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 Dafiro 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. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di Dafiro 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, mal di testa, sincope, ipotensione ortostatica, edema, edema improntabile, edema facciale, edema periferico, stanchezza, arrossamento, astenia e vampate.

## Tabella 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); 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).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Dafiro	Amlodipina	Valsartan
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite	Comune	--	--
	Influenza	Comune	--	--
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emoglobina ed ematocrito ridotti	--	--	Non nota
	Leucopenia	--	Molto raro	--
	Neutropenia	--	--	Non nota
	Trombocitopenia, talvolta con porpora	--	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	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 comune	--
	Ansia	Raro	--	--
	Insonnia/disturbi del sonno	--	Non comune	--
	Variazioni dell'umore	--	Non comune	--
	Confusione	--	Raro	--
Patologie del sistema nervoso	Coordinazione anormale	Non comune	--	--
	Capogiri	Non comune	Comune	--
	Capogiri posturali	Non comune	--	--
	Disgeusia	--	Non comune	--
	Sindrome extrapiramidale	--	Non nota	--
	Cefalea	Comune	Comune	--
	Ipertonia	--	Molto raro	--
	Parestesia	Non comune	Non comune	--
	Neuropatia periferica, neuropatia	--	Molto raro	--
	Sonnolenza	Non comune	Comune	--
	Sincope	--	Non comune	--
	Tremore	--	Non comune	--
	Ipoestesia	--	Non comune	--
	Patologie dell'occhio	Disturbi della vista	Raro	Non comune
Compromissione della vista		Non comune	Non comune	--
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Raro	Non comune	--
	Vertigini	Non comune	--	Non comune

Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune	Comune	--
	Sincope	Raro	--	--
	Tachicardia	Non comune	--	--
	Aritmia (compreso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	--	Molto raro	--
	Infarto miocardico	--	Molto raro	--
Patologie vascolari	Vampate	--	Comune	--
	Ipotensione	Raro	Non comune	--
	Ipotensione ortostatica	Non comune	--	--
	Vasculite	--	Molto raro	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune	Molto raro	Non comune
	Dispnea	--	Non comune	--
	Dolore faringolaringeo	Non comune	--	--
	Rinite	--	Non comune	--
Patologie gastrointestinali	Disturbi addominali, dolore addominale superiore	Non comune	Comune	Non comune
	Abitudini intestinali modificate	--	Non comune	--
	Costipazione	Non comune	--	--
	Diarrea	Non comune	Non comune	--
	Bocca secca	Non comune	Non comune	--
	Dispepsia	--	Non comune	--
	Gastrite	--	Molto raro	--
	Iperplasia gengivale	--	Molto raro	--
	Nausea	Non comune	Comune	--
	Pancreatite	--	Molto raro	--
	Vomito	--	Non comune	--
Patologie epatobiliari	Esame della funzionalità epatica anomalo, compreso aumento della bilirubina nel sangue	--	Molto raro*	Non nota
	Epatite	--	Molto raro	--
	Colestasi intraepatica, ittero	--	Molto raro	--
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	--	Non comune	--
	Angioedema	--	Molto raro	Non nota
	Dermatite bollosa	--	--	Non nota
	Eritema	Non comune	--	--
	Eritema multiforme	--	Molto raro	--
	Esantema	Raro	Non comune	--
	Iperidrosi	Raro	Non comune	--
	Reazione da fotosensibilità	--	Non comune	--
	Prurito	Raro	Non comune	Non nota
	Porpora	--	Non comune	--
	Eruzione cutanea	Non comune	Non comune	Non nota
	Scolorimento della cute	--	Non comune	--
	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea	--	Molto raro	--
	Dermatite esfoliativa	--	Molto raro	--
	Sindrome di Stevens-Johnson	--	Molto raro	--
	Edema di Quincke	--	Molto raro	--
Necrolisi epidermica tossica	--	Non nota	--	

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune	Non comune	--
	Dolore alla schiena	Non comune	Non comune	--
	Gonfiore articolare	Non comune	--	--
	Spasmo muscolare	Raro	Non comune	--
	Mialgia	--	Non comune	Non nota
	Gonfiore alle caviglie	--	Comune	--
	Sensazione di pesantezza	Raro	--	--
Patologie renali e urinarie	Aumento della creatinina nel sangue	--	--	Non nota
	Disturbi della minzione	--	Non comune	--
	Nicturia	--	Non comune	--
	Pollakiuria	Raro	Non comune	--
	Poliuria	Raro	--	--
	Insufficienza e compromissione renale	--	--	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Impotenza	--	Non comune	--
	Disfunzione erettile	Raro	--	--
	Ginecomastia	--	Non comune	--
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	--
	Disagio, malessere	--	Non comune	--
	Affaticamento	Comune	Comune	Non comune
	Edema facciale	Comune	--	--
	Arrossamento, vampate di calore	Comune	--	--
	Dolore toracico non cardiaco	--	Non comune	--
	Edema	Comune	Comune	--
	Edema periferico	Comune	--	--
	Dolore	--	Non comune	--
	Edema molle	Comune	--	--
Esami diagnostici	Aumento del potassio nel sangue	--	--	Non nota
	Aumento di peso	--	Non comune	--
	Diminuzione di peso	--	Non comune	--

\* 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 valsartan/amlodipina 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
<b>Amlodipina (mg)</b>	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 di Dafiro, pur non essendo state osservate negli studi clinici o durante la fase di commercializzazione.

### Amlodipina

<i>Comune</i>	Sonnolenza, capogiri, palpitazioni, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie.
<i>Non comune</i>	Insomnia, cambiamenti d'umore (inclusa ansia), depressione, tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, disturbi della vista (inclusa diplopia), tinnito, ipotensione, dispnea, rinite, vomito, dispepsia, alopecia, porpora, discromia cutanea, iperidrosi, prurito, esantema, mialgia, crampi muscolari, dolore, disturbi della minzione, aumento della frequenza urinaria, impotenza, ginecomastia, dolori al petto, malessere, incremento ponderale, decremento ponderale.
<i>Raro</i>	Confusione.
<i>Molto raro</i>	Leucocitopenia, trombocitopenia, reazioni allergiche, iperglicemia, ipertonìa, 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.
<i>Non nota</i>	Necrosi Epidermica Tossica

\* nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

### Valsartan

<i>Non noto</i>	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento del potassio sierico, innalzamento dei valori della funzionalità epatica compresa bilirubina sierica, insufficienza e alterazione 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 nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non si ha esperienza di sovradosaggio con Dafiro. Il principale sintomo di sovradosaggio con valsartan potrebbe essere una marcata ipotensione con capogiri. Il sovradosaggio con amlodipina può portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina è stata riportata marcata e potenzialmente prolungata ipotensione sistemica inclusi 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 considerati 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 Dafiro 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 il ristabilimento del tono vascolare e della 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 che 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

Dafiro associa due farmaci 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 24 ore.

#### Studi controllati verso placebo

Oltre 1.400 pazienti ipertesi hanno ricevuto Dafiro una volta al giorno in due sperimentazioni controllate verso placebo. Sono stati arruolati pazienti 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 infarto miocardico o ictus verificatisi nell'anno precedente.

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

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, 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, controllato, 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.

Dafiro è stato anche studiato 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 Dafiro 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 di Dafiro è stato mantenuto per oltre un anno. La brusca sospensione di Dafiro 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 influenzano la risposta ad Dafiro.

Oltre ai pazienti ipertesi, Dafiro non è stato studiato 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 di Dafiro 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>.

Il 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 ARB.

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 ARB, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli ARB non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica (vedere paragrafo 4.4).

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 ARB 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 somministrazione orale di Dafiro, 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 Dafiro 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:* l'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti attivi.

*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 ( $C_{max}$ ) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico 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:* il 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:* il 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.

### Gruppi speciali di pazienti

#### 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.

#### Compromissione della funzionalità renale

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata da una compromissione della funzionalità 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 della funzionalità epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La *clearance* dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con compromissione della funzione epatica, con conseguente 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 sternebre 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 follicolo-stimolante, 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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

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 di azoto ureico nel sangue 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 dosi comparabili hanno provocato variazioni simili, anche se più gravi, particolarmente nei reni, dove si è avuta un'evoluzione a nefropatia, comprendente aumenti dell'azoto ureico e della creatinina nel sangue.

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'ipotensione prolungata, specialmente nelle scimmie. 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**

#### Dafiro 5 mg/80 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone (tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3\_mPa.s)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Macrogol 4000  
Talco

#### Dafiro 5 mg/160 mg compresse rivestite con film

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone (tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3\_mPa.s)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Macrogol 4000  
Talco

#### Dafiro 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone (tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3\_mPa.s)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Macrogol 4000  
Talco

## **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.

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

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

Blister di PVC/PVDC. Un blister contiene 7, 10 o 14 compresse rivestite con film.

Confezioni: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 280 (4x70 o 20x14) compresse rivestite con film.

Blister divisibile per dose unitaria di PVC/PVDC. Un blister contiene 7, 10 o 14 compresse rivestite con film.

Confezioni: 56, 98 o 280 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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

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

#### Dafiro 5 mg/80 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/371/001  
EU/1/06/371/002  
EU/1/06/371/003  
EU/1/06/371/004  
EU/1/06/371/005  
EU/1/06/371/006  
EU/1/06/371/007  
EU/1/06/371/008  
EU/1/06/371/025  
EU/1/06/371/026  
EU/1/06/371/027  
EU/1/06/371/034  
EU/1/06/371/037

#### Dafiro 5 mg/160 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/371/009  
EU/1/06/371/010  
EU/1/06/371/011  
EU/1/06/371/012  
EU/1/06/371/013  
EU/1/06/371/014  
EU/1/06/371/015  
EU/1/06/371/016  
EU/1/06/371/028  
EU/1/06/371/029  
EU/1/06/371/030  
EU/1/06/371/035  
EU/1/06/371/038

Dafiro 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/371/017  
EU/1/06/371/018  
EU/1/06/371/019  
EU/1/06/371/020  
EU/1/06/371/021  
EU/1/06/371/022  
EU/1/06/371/023  
EU/1/06/371/024  
EU/1/06/371/031  
EU/1/06/371/032  
EU/1/06/371/033  
EU/1/06/371/036  
EU/1/06/371/039

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2007  
Data del rinnovo più recente: 21 novembre 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Italia

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spagna

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberga  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.