



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato), 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Compresses di colore bianco, ovali, di 7.70 mm x 16 mm con inciso "C12" su un lato.

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compresses di colore giallo-scuro, ovali, di 9.70 mm x 20 mm con inciso "C72" su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva in pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa è adeguatamente controllata con l'associazione di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide (HCT) assunta in tre formulazioni a singoli componenti oppure in formulazioni a due componenti e a singolo componente.

## 4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

### Posologia

La dose raccomandata di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC è una compressa al giorno da assumere preferibilmente al mattino.

Prima di essere trasferiti a AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC i pazienti devono essere controllati con dosi stabili dei monocomponenti assunti nello stesso momento. La dose di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC si deve basare sulle dosi dei singoli componenti della combinazione al momento del passaggio.

La massima dose raccomandata di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC è 10 mg/320 mg/25 mg.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

A causa del componente idroclorotiazide, l'uso di AMLODIPINA/VALSARTAN/ IDROCLOROTIAZIDE DOC è controindicato nei pazienti con anuria (vedere paragrafo 4.3) e nei pazienti con compromissione grave della funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR)  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

A causa del componente valsartan, AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata, senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto non è opportuno l'uso di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). 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/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC (vedere paragrafo 4.1), deve essere usata la dose disponibile più bassa di amlodipina come componente dell'associazione fissa.

#### *Insufficienza cardiaca e malattia coronarica*

C'è un'esperienza limitata con l'uso di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC, specialmente alla massima dose in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica. Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 10 mg/320 mg/25 mg.

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

Si raccomanda cautela, compreso un più frequente monitoraggio della pressione arteriosa, nei pazienti anziani, specialmente alla massima dose di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC, 10 mg/320 mg/25 mg in quanto i dati disponibili in questa popolazione sono limitati.

Quando i pazienti ipertesi anziani eleggibili sono trasferiti al trattamento con AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC (vedere paragrafo 4.1), deve essere usata la dose disponibile più bassa di amlodipina come componente dell'associazione fissa.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di AMLODIPINA/VALSARTAN/ IDROCLOROTIAZIDE DOC nella popolazione pediatrica (pazienti al di sotto di 18 anni) per l'indicazione di ipertensione essenziale.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC può essere assunto con o senza cibo.

Le compresse devono essere ingerite intere con acqua, alla stessa ora del giorno e preferibilmente al mattino.

### **4.3 CONTROINDICAZIONI**

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri derivati della sulfonamide, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Compromissione della funzionalità epatica, cirrosi biliare o colestasi.
- Grave compromissione della funzionalità renale ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anuria e pazienti sottoposti a dialisi.
- Uso concomitante di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- 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.

#### Pazienti sodio e/o volume depleti

In uno studio controllato in pazienti con ipertensione non complicata da moderata a grave è stata osservata un'eccessiva ipotensione, compresa ipotensione ortostatica, nell'1,7% dei pazienti trattati con la dose massima di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC (10 mg/320 mg/25 mg) rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con valsartan/idroclorotiazide (320 mg/25 mg), allo 0,4% dei pazienti trattati con amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg) e allo 0,2% dei pazienti trattati con idroclorotiazide/amlodipina (25 mg/10 mg).

Nei pazienti sodioe/o volume depleti come coloro che ricevono alte dosi di diuretici, può verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio del trattamento con AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC deve essere utilizzato solo dopo la correzione di una qualsiasi preesistente deplezione di sodio e/o di volume.

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

### Modifiche degli elettroliti sierici

#### Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Nello studio controllato con AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC, in molti pazienti gli effetti controbilanciati di valsartan 320 mg e di idroclorotiazide 25 mg sul potassio sierico si compensavano quasi tra di loro. In altri pazienti, uno dei due effetti può risultare dominante. Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico.

Valutazioni periodiche degli elettroliti sierici e del potassio in particolare devono essere effettuate ad intervalli appropriati per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico, specialmente in pazienti con altri fattori di rischio come funzione renale compromessa, trattamento con altri medicinali o storia di precedenti squilibri elettrolitici.

#### Valsartan

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

#### Idroclorotiazide

Il trattamento con AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC deve essere iniziato solo dopo aver corretto l'ipokaliemia e l'eventuale concomitante ipomagnesiemia. I diuretici tiazidici possono precipitare in ipokaliemia di nuova insorgenza o esacerbare una preesistente ipokaliemia. I diuretici tiazidici devono essere somministrati con cautela in pazienti con condizioni che comportano un aumento della perdita di potassio, ad esempio nefropatie con perdita di sali e insufficienza prerenale (cardiogenica) della funzione renale. Nel caso si sviluppi ipokaliemia durante il trattamento con idroclorotiazide, AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC deve essere interrotto fino alla correzione stabile del bilancio di potassio.

I diuretici tiazidici possono precipitare in iponatremia di nuova insorgenza e un'alcalosi ipocloremica o esacerbare una preesistente iponatremia. È stata osservata iponatremia accompagnata da sintomi neurologici (nausea, disorientamento progressivo, apatia). Il trattamento con idroclorotiazide deve essere iniziato solo dopo la correzione di un'iponatremia preesistente. In caso di iponatremia grave o a rapida insorgenza durante la terapia con AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC, il trattamento deve essere sospeso fino alla normalizzazione della natremia.

Tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici devono essere controllati periodicamente per squilibri degli elettroliti, in particolare potassio, sodio e magnesio.

### Compromissione renale

I diuretici tiazidici possono precipitare in azotemia nei pazienti con malattia renale cronica. Quando AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC è usato in pazienti con compromissione della funzione renale è raccomandato il monitoraggio periodico degli elettroliti sierici, incluso il potassio, la creatinina ed i livelli sierici di acido urico. AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di AMLODIPINA/VALSARTAN/ IDROCLOROTIAZIDE DOC nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (GFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Stenosi dell'arteria renale

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE 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/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

#### Compromissione 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 state stabilite dosi raccomandate specifiche.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata senza colestasi, la massima dose raccomandata di valsartan è 80 mg e pertanto AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC non è adatto per questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

#### 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. AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC deve essere interrotto immediatamente nei pazienti che sviluppano angioedema e non deve essere ri-somministrato.

#### Insufficienza cardiaca e malattia coronarica/ 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.

Si raccomanda cautela in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia coronarica, specialmente alla massima dose di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC, 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

#### Stenosi della valvola aortica e mitralica

Come per gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti con stenosi mitralica o con stenosi aortica significativa che non sia di grado elevato.

### Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) 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 AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### 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 non è attivato. Pertanto, AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC non è raccomandato in questa popolazione.

### Lupus eritematoso sistemico

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

### Altri disturbi metabolici

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

A causa del componente idroclorotiazide, AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC è controindicato nell'iperuricemia sintomatica. L'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico per una ridotta clearance di acido urico e può causare o esacerbare un'iperuricemia così come precipitare la gotta in pazienti predisposti.

I tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio e, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, possono causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC è controindicato nei pazienti con ipercalcemia e deve essere usato solo dopo aver corretto una preesistente ipercalcemia. AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC deve essere interrotto se si sviluppa ipercalcemia durante il trattamento. I livelli sierici di calcio devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento con tiazidici. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione dei tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

### Fotosensibilità

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

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

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, con conseguenti miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e

compaiono in genere da entro poche ore a una settimana dopo l'inizio del trattamento. Se non trattato il glaucoma acuto ad angolo chiuso può causare la perdita permanente della vista.

Il trattamento primario consiste nell'interrompere l'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Un pronto intervento medico o chirurgico può essere necessario qualora la pressione intraoculare dovesse rimanere non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

#### Generali

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

#### Anziani (65 anni ed oltre)

Si raccomanda cautela, incluso un più frequente monitoraggio della pressione, nei pazienti anziani, specialmente alla dose massima di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 10 mg/320 mg/25 mg, in quanto i dati disponibili in questa popolazione di pazienti sono limitati.

#### 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.

#### Cancro della pelle non melanoma

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

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

#### Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve

essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

#### 4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME D'INTERAZIONE

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con altri medicinali e AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC. Quindi in questo paragrafo sono fornite solo informazioni su interazioni con altri medicinali noti per i singoli principi attivi.

Tuttavia, è importante considerare che AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC può aumentare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

##### Uso concomitante non raccomandato

Singolo componente di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC	Interazioni note con i seguenti agenti	Effetto di interazione con altri medicinali
Valsartan e HCT	Litio	In caso di somministrazione contemporanea di litio con ACE inibitori, con antagonisti del recettore dell'angiotensina II incluso il valsartan o con tiazidi, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. Poiché la clearance renale del litio è ridotta dalle tiazidi, il rischio di tossicità del litio potrebbe essere incrementato ulteriormente da AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC. Pertanto, durante l'uso concomitante si raccomanda un monitoraggio accurato dei livelli sierici di litio.
Valsartan	Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio	Qualora si ritenesse necessario l'uso della combinazione di valsartan e di un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare frequentemente i livelli plasmatici di potassio.
Amlodipina	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.

##### Uso concomitante che richiede cautela

Singolo componente di AMLODIPINA/VALSARTAN/	Interazioni note con i seguenti agenti	Effetto di interazione con altri medicinali
---	--	---



<b>IDROCLOROTIAZIDE DOC</b>		
Amlodipina	Inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir)	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 [ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone], rifampicina, Hypericum perforatum [erba di San Giovanni])	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 cosomministrazione di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.
Valsartan e HCT	Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (inibitori della COX-2), l'acido acetilsalicilico (>3 g/die) e i FANS non selettivi	FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide quando sono somministrati contemporaneamente. Inoltre, l'uso contemporaneo di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC e di FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Si raccomanda quindi il controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento così come un'adeguata idratazione del paziente.
Valsartan	Inibitori del trasportatore di Captazione (rifampicina,	I risultati di uno studio in vitro sul tessuto epatico umano indicano che valsartan è

	ciclosporina) o del trasportatore di efflusso (ritonavir)	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
HCT	Alcolici, barbiturici o Narcotici	La co-somministrazione di diuretici tiazidici con sostanze che hanno anche un effetto di riduzione pressoria (ad es. riducendo l'attività del sistema nervoso simpatico o attraverso una vasodilatazione diretta) può potenziare un'ipotensione ortostatica.
	Amantadina	I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina
	Anticolinergici e altri medicinali che influiscono sulla motilità gastrica	La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco. Per contro, si prevede che sostanze procinetiche come cisapride possano diminuire la biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico
	Agenti antidiabetici (ad es. insulina e antidiabetici orali) –	I tiazidici possono alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico.
	Metformina	La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.
	Beta bloccanti e Diazossido	L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido
	Ciclosporina	La co-somministrazione di ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.
	Agenti citotossici	I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato) e potenziarne gli effetti mielosoppressori.
Glicosidi digitatici	Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo	

		l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.
	Agenti di contrasto iodati	In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.
	Resine a scambio ionico	L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è diminuito dalla colestiramina o dal colestipolo. Questo potrebbe comportare un effetto subterapeutico dei diuretici tiazidici. Tuttavia, scaglionando la dose dell'idroclorotiazide e della resina in modo da somministrare l'idroclorotiazide almeno 4 ore prima o 4-6 ore dopo la somministrazione della resina si potrebbero minimizzare le interazioni
	Medicinali che influenzano i livelli sierici di potassio	L'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina, carbenoxolone, penicillina G e derivati dell'acido salicilico o antiaritmici. Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione amlodipina /valsartan/idroclorotiazide è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.
	Medicinali che influenzano i livelli sierici di sodio	L'effetto iponatremico dei diuretici può essere intensificato dalla co-somministrazione di medicinali come antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, ecc. E' indicata cautela nella somministrazione a lungo termine di questi medicinali.
	Medicinali che possono indurre torsione di punta	Per il rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela se associata a medicinali che possono indurre torsione di punta, in particolare gli antiaritmici di Classe Ia e Classe III e alcuni antipsicotici.
	Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)	Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare la dose di probenecid o sulfipirazone. La co-somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.
	Metildopa	Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

	Rilassanti della Muscolatura scheletrica non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)	I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei derivati del curaro.
	Altri medicinali antipertensivi	I tiazidici potenziano l'azione antipertensiva di altri farmaci antipertensivi (ad es. guanetidina, metildopa, beta bloccanti, vasodilatatori, calcio antagonisti, ACE inibitori, ARBs e Inibitori Diretti della Renina [DRIs]).
	Amine pressorie (ad es. adrenalina, noradrenalina)	L'idroclorotiazide può ridurre la risposta alle amine pressorie come la noradrenalina. Il significato clinico di questo effetto è incerto e non sufficiente per escludere il loro uso.
	Vitamina D e sali di calcio	La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e vitamina D o sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico. L'uso concomitante di diuretici di tipo tiazidico può portare a ipercalcemia in pazienti predisposti all'ipercalcemia (ad es. con iperparatiroidismo, neoplasie o condizioni mediate dalla vitamina D) mediante aumento del riassorbimento tubulare del calcio.

**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).

## 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.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere 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 il rischio di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Idroclorotiazide

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

#### Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Non vi è esperienza sull'uso di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC in donne in gravidanza. Sulla base dei dati disponibili sui principi attivi, l'uso di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC non è raccomandato durante il primo trimestre e controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (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 valsartan durante l'allattamento. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC durante l'allattamento non è raccomandato. Se AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC è usato durante l'allattamento, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile. 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 vi sono studi clinici sulla fertilità con AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE 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 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 AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE 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 e di usare macchinari. Se i pazienti che assumono AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 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**

Il profilo di sicurezza di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC di seguito presentato si basa su studi clinici condotti con AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC e sul noto profilo di sicurezza dei singoli componenti amlodipina, valsartan e idroclorotiazide.

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC è stata valutata alla dose massima di 10 mg/320 mg/25 mg in uno studio clinico controllato a breve termine (8 settimane) in 2.271 pazienti, di cui 582 trattati con valsartan in combinazione con amlodipina e idroclorotiazide. Le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria e solo infrequentemente si è resa necessaria l'interruzione della terapia. In questo studio clinico con controllo attivo le motivazioni più comuni per l'interruzione della terapia con AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC sono state capogiri e ipotensione (0,7%).

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, non sono state osservate reazioni avverse rilevanti nuove o inattese con il trattamento di triplice terapia rispetto agli effetti noti dei componenti in monoterapia o in duplice terapia.

Nello studio clinico controllato della durata di 8 settimane, le variazioni dei parametri di laboratorio osservate con la combinazione di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC sono state minori e consistenti con il meccanismo d'azione farmacologico degli agenti in monoterapia. La presenza di valsartan nella triplice combinazione ha attenuato l'effetto ipokaliemico dell'idroclorotiazide.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e sulla frequenza, riguardano AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC (amlodipina/valsartan/HCT) e singolarmente amlodipina, valsartan e HCT.

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			
		Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide	Amlodipina	Valsartan	HCT
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)				Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Agranulocitosi, insufficienza del midollo osseo	--	--	--	Molto raro
	Emoglobina e ematocrito ridotti	--	--	Non nota	--
	Anemia emolitica	--	--	--	Molto raro
	Leucopenia	--	Molto raro	--	Molto raro
	Neutropenia	--	--	Non nota	--
	Trombocitopenia, talvolta con porpora	--	Molto raro	Non nota	Raro
	Anemia aplastica	--	--	--	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	--	Molto raro	Non nota	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Non comune	--	--	--
	Ipercalcemia	Non comune	--	--	Raro
	Iperglicemia	--	Molto raro	--	Raro
	Iperlipidemia	Non comune	--	--	--
	Iperuricemia	Non comune	--	--	Comune
	Alcalosi ipocloremica	--	--	--	Molto raro
	Ipokaliemia	Comune	--	--	Molto comune
	Ipomagnesiemia	--	--	--	Comune
	Iponatremia	Non comune	--	--	Comune
	Peggioramento dello stato metabolico diabetico	--	--	--	Raro
Disturbi psichiatrici	Depressione	--	Non comune	--	Raro
	Insomnia/disturbi del sonno	Non comune	Non comune	--	Raro
	Variazioni dell'umore	--	Non comune	--	
	Confusione	--	Raro	--	--
Patologie del sistema nervoso	Coordinazione anormale	Non comune	--	--	--
	Capogiri	Comune	Comune	--	Raro
	Capogiri posturali, capogiri da sforzo	Non comune	--	--	--
	Disgeusia	Non comune	Non comune	--	--
	Sindrome	--	Non nota	--	--

	extrapiramidale				
	Cefalea	Comune	Comune	--	Raro
	Ipertonia	--	Molto raro	--	--
	Letargia	Non comune	--	--	--
	Parestesia	Non comune	Non comune	--	Raro
	Neuropatia periferica, neuropatia	Non comune	Molto raro	--	--
	Sonnolenza	Non comune	Comune	--	--
	Sincope	Non comune	Non comune	--	--
	Tremore	--	Non comune	--	--
	Ipoestesia	--	Non comune	--	--
Patologie dell'occhio	Miopia acuta e gGlaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale	--	--	--	Non nota
	Disturbi della vista	--	Non comune	--	--
	Compromissione della vista	Non comune	Non comune	--	Raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	--	Non comune	--	--
	Vertigini	Non comune	--	Non comune	--
Patologie cardiache	Palpitazioni	--	Comune	--	--
	Tachicardia	Non comune	--	--	--
	Aritmia (compreso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	--	Molto raro	--	Raro
	Infarto miocardico	--	Molto raro	--	--
Patologie vascolari	Vampate	--	Comune	--	--
	Ipotensione	Comune	Non comune	--	--
	Ipotensione ortostatica	Non comune	--	--	Comune
	Flebite, tromboflebite	Non comune	--	--	--
	Vasculite	--	Molto raro	Non nota	--
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune	Molto raro	Non comune	--
	Dispnea	Non comune	Non comune	--	--
	Distress respiratorio, edema polmonare, Polmonite Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)	--	--	--	Molto raro
	Rinite	--	Non comune	--	--
	Irritazione alla gola	Non comune	--	--	--
Patologie gastrointestinali	Disturbi addominali, dolore addominale superiore	Non comune	Comune	Non comune	Raro
	Respiro maleodorante	Non comune	--	--	--
	Abitudini intestinali modificate	--	Non comune	--	--



	Costipazione	--	--	--	Raro
	Diminuzione dell'appetito	--	--	--	Comune
	Diarrea	Non comune	Non comune	--	Raro
	Bocca secca	Non comune	Non comune	--	--
	Dispepsia	Comune	Non comune	--	--
	Gastrite	--	Molto raro	--	--
	Iperplasia gengivale	--	Molto raro	--	--
	Nausea	Non comune	Comune	--	Comune
	Pancreatite	--	Molto raro	--	Molto raro
	Vomito	Non comune	Non comune	--	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	--	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	--	Non comune	--	
	Angioedema	--	Molto raro	Non nota	--
	Dermatite bollosa	--	--	Non nota	--
	Reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo	--	--	--	Molto raro
	Eritema multiforme	--	Molto raro	--	Non nota
	Esantema	--	Non comune	--	--
	Iperidrosi	Non comune	Non comune	--	--
	Reazione da fotosensibilità*	--	Molto raro	--	Raro
	Prurito	Non comune	Non comune	Non nota	--
	Porpora	--	Non comune	--	Raro
	Eruzione cutanea	--	Non comune	Non nota	Comune
	Scolorimento della cute	--	Non comune	--	--
	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea	--	Molto raro	--	Comune
	Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica tossica	--	Non nota	--	Molto raro
	Dermatite esfoliativa	--	Molto raro	--	--
Sindrome di Stevens-Johnson	--	Molto raro	--	--	
Edema di Quincke	--	Molto raro	--	--	

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	--	Non comune	--	--
	Dolore alla schiena	Non comune	Non comune	--	--
	Gonfiore articolare	Non comune	--	--	--
	Spasmo muscolare	Non comune	Non comune	--	Non nota
	Debolezza muscolare	Non comune	--	--	--
	Mialgia	Non comune	Non comune	Non nota	--
	Dolore alle estremità	Non comune	--	--	--
	Gonfiore alle caviglie	--	Comune	--	--
Patologie renali e urinarie	Aumento della creatinina nel sangue	Non comune	--	Non nota	--
	Disturbi della minzione		Non comune		
	Nicturia	--	Non comune	--	--
	Pollakiuria	Comune	Non comune		
	Disfunzione renale	--	--	--	Non nota
	Insufficienza renale acuta	Non comune	--	--	Non nota
	Insufficienza e compromissione renale	--	--	Non nota	Raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Impotenza	Non comune	Non comune	--	Comune
	Ginecomastia		Non comune	--	--
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Abasia, disturbo di andatura	Non comune	--	--	--
	Astenia	Non comune	Non comune	--	Non nota
	Disagio, malessere	Non comune	Non comune	--	--
	Affaticamento	Comune	Comune	Non comune	--
	Dolore toracico non cardiaco	Non comune	Non comune	--	--
	Edema	Comune	Comune	--	--
	Dolore	--	Non comune	--	--
	Piressia	--	--	--	Non nota
Esami diagnostici	Aumento dei lipidi		--		Molto comune
	Aumento dell'azoto ureico nel sangue	Non comune	--	--	--
	Aumento dell'acido urico nel sangue	Non comune	--	--	
	Glicosuria				Raro
	Diminuzione del potassio nel sangue	Non comune	--	--	--
	Aumento del potassio nel sangue	--	--	Non nota	--
	Aumento di peso	Non comune	Non comune	--	--
	Diminuzione di peso	--	Non comune	--	--

\* vedere paragrafo 4.4 Fotosensibilità

\*\* nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 SOVRADOSAGGIO**

#### Sintomi

Non si ha esperienza di sovradosaggio con AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC. 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.

#### Trattamento

##### Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE 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 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.

##### Amlodipina

In caso di assunzione recente devono essere considerati l'induzione di vomito o la lavanda gastrica. E' 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. E' improbabile che l'amlodipina venga rimossa dall'emodialisi.

##### Valsartan

E' improbabile che valsartan venga rimosso dall'emodialisi.

##### Idroclorotiazide

Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia) e ipovolemia causate da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.

Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'idroclorotiazide mediante emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema cardiovascolare, sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II (ARB), altre associazioni, codice ATC: C09DX01.

#### Meccanismo d'azione

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide associa tre 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 dei recettori dell'angiotensina II e l'idroclorotiazide appartiene alla classe dei medicinali diuretici tiazidici. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo.

#### Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

##### Efficacia e sicurezza clinica

Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide è stato studiato in uno studio in doppio cieco, controllato verso attivo condotto in pazienti ipertesi. Un totale di 2.271 pazienti con ipertensione da moderata a grave (la pressione sistolica/diastolica media al basale era 170/107 mmHg) ha ricevuto trattamenti di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ idroclorotiazide 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, o idroclorotiazide /amlodipina 25 mg/10 mg. All'inizio dello studio ai pazienti venivano assegnate le dosi più basse del loro trattamento di combinazione, e aumentate gradualmente fino al pieno dosaggio entro la settimana 2.

Alla settimana 8, le riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica sono state 39,7/24,7 mmHg con Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide, 32,0/19,7 mmHg con valsartan/idroclorotiazide, 33,5/21,5 mmHg con amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg con amlodipina/idroclorotiazide. La terapia di triplice combinazione è stata statisticamente superiore nel ridurre la pressione sistolica e diastolica ad entrambi i trattamenti di duplice combinazione. Le riduzioni della pressione sistolica/diastolica con Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide sono state di 7,6/5,0 mmHg superiori a valsartan/idroclorotiazide, 6,2/3,3 mmHg superiori a amlodipina/valsartan, e 8,2/5,3 mmHg superiori a amlodipina/idroclorotiazide. L'effetto completo di abbassamento della pressione è stato raggiunto dopo 2 settimane di trattamento con la dose individuale massima di Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide DOC. Statisticamente il controllo pressorio (<140/90 mmHg) è stato raggiunto con Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide da un'alta percentuale di pazienti (71%) rispetto a ciascuna delle tre terapie di duplice combinazione (45-54%) (p<0,0001).

In un sottogruppo di 283 pazienti focalizzato sul controllo ambulatoriale della pressione, sono state osservate riduzioni della pressione sistolica e diastolica nelle 24 ore clinicamente e statisticamente superiori con la triplice combinazione rispetto a valsartan/idroclorotiazide, valsartan/amlodipina, e idroclorotiazide/amlodipina.

#### Amlodipina

##### Meccanismo d'azione

La componente amlodipina di Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio all'interno 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.

### Effetti farmacodinamici

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 aumenti 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 *pacings*) 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.

Amlodipina è stata studiata in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e coronaropatie angiograficamente documentate.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### 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

#### Meccanismo d'azione

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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

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.

### Idroclorotiazide

#### Meccanismo d'azione

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. È stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del co-trasporto di Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, forse per competizione con il sito del Cl<sup>-</sup>, influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti e, indirettamente, riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico.

#### Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra idroclorotiazide e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di idroclorotiazide (dose cumulativa ≥50.000 mg) è stato associato a un odds ratio (OR) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% IC: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% IC: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'idroclorotiazide: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio. È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% IC: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a OR 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### 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, valsartan e idroclorotiazide presentano una farmacocinetica lineare.

### Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide in adulti sani, il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide si raggiunge rispettivamente in 6-8 ore, 3 ore e 2 ore. La velocità e l'estensione dell'assorbimento di amlodipina, valsartan e idroclorotiazide da Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide sono le stesse di quando somministrati come forme di dosaggio individuale.

### 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

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). Valsartan viene eliminato soprattutto nelle feci (circa 83% della dose) e nell'urina (circa 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. 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.

#### Idroclorotiazide

##### Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita ( $t_{max}$  circa 2 ore). Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose.

Gli effetti del cibo sull'assorbimento dell'idroclorotiazide, qualora ve ne fossero, rivestono una limitata importanza clinica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 70%.

##### Distribuzione



Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 3 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici.

#### Biotrasformazione

L'idroclorotiazide è eliminata in prevalenza come composto immodificato.

#### Eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata dal plasma con un'emivita media tra 6 e 15 ore nella fase di eliminazione terminale. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno. Più del 95% della dose assorbita è stata escreta come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è dovuta alla filtrazione passiva e alla secrezione attiva nel tubulo renale.

#### Popolazioni speciali

##### Pazienti pediatrici (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.

L'esposizione sistemica a valsartan è di poco maggiore negli anziani rispetto ai giovani, ma ciò sembra non avere una rilevanza clinica.

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

Si raccomandano normali schemi posologici in quanto i tre componenti risultano ugualmente ben tollerati nei pazienti giovani e anziani. (vedere paragrafo 4.2).

##### Compromissione renale

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla 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.

I pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata possono quindi ricevere la dose iniziale usuale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In presenza di compromissione della funzione renale, i livelli plasmatici di picco medi e i valori dell'AUC di idroclorotiazide sono aumentati e la velocità di escrezione urinaria è ridotta. In pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata, è stato osservato un incremento di 3 volte dell'AUC dell'idroclorotiazide. In pazienti con compromissione della funzionalità renale grave, è stato osservato un incremento di 8 volte dell'AUC. Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide è controindicato nei

pazienti con compromissione grave della funzione renale, anuria o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

#### Compromissione 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). Per il componente valsartan, Amlodipina/valsartan/idroclorotiazide è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

### **5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA**

#### Amlodipina/Valsartan/Idroclorotiazide

Vari studi preclinici di sicurezza condotti in diverse specie animali con amlodipina, valsartan, idroclorotiazide, valsartan/idroclorotiazide, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/idroclorotiazide non è stata evidenziata tossicità sistemica o di organi-bersaglio tale da poter influenzare negativamente lo sviluppo di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide per l'uso clinico nell'uomo.

Sono stati condotti studi preclinici di sicurezza della durata fino a 13 settimane nei ratti con amlodipina/valsartan/idroclorotiazide. L'associazione ha prodotto una riduzione attesa della massa cellulare dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito e reticolociti), un aumento dell'urea sierica, un aumento della creatinina sierica, un aumento del potassio sierico, iperplasia juxtaglomerulare (JG) nel rene e erosioni focali nello stomaco ghiandolare nei ratti. Tutte queste modifiche sono risultate reversibili dopo un periodo di recupero di 4 settimane e sono state considerate come effetti farmacologici eccessivi.

La combinazione di amlodipina/valsartan/idroclorotiazide non è stata valutata per la genotossicità o per la carcinogenicità in quanto non c'è stata evidenza di alcuna interazione tra queste sostanze, che sono presenti sul mercato da lungo tempo. L'amlodipina, valsartan e idroclorotiazide sono state comunque valutate singolarmente per la genotossicità e la carcinogenicità con risultati negativi.

#### 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.

##### Compromissione 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  $\text{mg}/\text{m}^2$  (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  $\text{mg}/\text{m}^2$  (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'ipotesione 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**

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Idrossipropil cellulosa, a bassa sostituzione  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

Talco

#### Rivestimento

Alcohol polivinilico (E102)

Titanio diossido (E171)

Talco (E553b)  
Macrogol 4000 (E1521)  
Acido metacrilico - copolimero di etilacrilato (1: 1)  
Bicarbonato di sodio (E500(ii))

AMLODIPINA/VALSARTAN/IDROCLOROTIAZIDE DOC 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film

*Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina  
Idrossipropil cellulosa, a bassa sostituzione  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato  
Talco

*Rivestimento*

Alcohol polivinilico (E102)  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di Ferro Giallo (E172)  
Talco (E553b)  
Macrogol 4000 (E1521)  
Acido metacrilico - copolimero di etilacrilato (1: 1)  
Bicarbonato di sodio (E500(ii))  
Ossido di Ferro Rosso (E172)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

2 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Blister: Non conservare a temperatura superiore a 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC/PVDC/Al  
Confezione: 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  
Italia

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

049098015 – 5 mg/160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
049098027 – 10 mg/320 mg/25 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al

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

Dicembre 2020

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2022