

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse rivestite con film
Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse rivestite con film
Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse rivestite con film

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

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse rivestite con film

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

Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

Ogni 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 (compresse)

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, di colore giallo chiaro, biconvessa, rotonda, di circa 9 mm di diametro, con impresso "AV1" su un lato e "M" sull'altro.

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, di colore giallo, biconvessa, ovale, di circa 15,6 mm x 7,8 mm, con impresso "AV2" su un lato e "M" sull'altro.

Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, di colore marrone chiaro, biconvessa, ovale, di circa 15,6 mm x 7,8 mm, con impresso "AV3" su un lato e "M" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Amlodipina/Valsartan Mylan è indicato negli adulti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da amlodipina o valsartan in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Amlodipina/Valsartan Mylan è una compressa al giorno.

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse rivestite con film

Amlodipina/Valsartan Mylan 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.

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse rivestite con film

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg può essere somministrata a pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata con amlodipina 5 mg o valsartan 160 mg in monoterapia.

Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg può essere somministrato a pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata con amlodipina 10 mg o valsartan 160 mg in monoterapia oppure con Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg.

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 Amlodipina/Valsartan Mylan contenente le stesse dosi di componenti.

Popolazione speciale

Compromissione della funzionalità renale

Non sono disponibili dati clinici in pazienti con compromissione renale severa.

Non 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

Amlodipina/valsartan è controindicato nei pazienti con severa compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3).

Amlodipina/valsartan deve essere somministrato con cautela a pazienti con 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 amlodipina/valsartan (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 aumenta la dose nei pazienti anziani è necessaria cautela. Quando i pazienti ipertesi anziani eleggibili sono trasferiti al trattamento con amlodipina o con amlodipina/valsartan (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 amlodipina/valsartan nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda di prendere Amlodipina/Valsartan Mylan con un po' d'acqua. Il medicinale può essere preso con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Severa compromissione della funzionalità epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Uso concomitante di Amlodipina/Valsartan Mylan con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 mL/min/1,73m²) (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 amlodipina/valsartan. Nei pazienti con un attivato sistema renina-angiotensina (come i pazienti volume e/o sale depleti che ricevono alte dosi di diuretici) che assumono antagonisti dei recettori dell'angiotensina, può verificarsi ipotensione sintomatica. Si raccomanda la correzione di questa condizione prima di iniziare la somministrazione di amlodipina/valsartan o uno stretto controllo medico all'inizio del trattamento.

Se durante l'uso di amlodipina/valsartan si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, gli deve essere somministrata una infusione endovenosa di una normale soluzione di cloruro di sodio. 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

Amlodipina/valsartan 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 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 amlodipina/valsartan 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 amlodipina/valsartan nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata ($GFR >30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). 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 inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).

Amlodipina/valsartan deve essere interrotto immediatamente nei pazienti che sviluppano angioedema e non deve essere ri-somministrato.

Angioedema intestinale

In pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, [incluso valsartan], è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In caso di diagnosi di angioedema intestinale, la somministrazione di valsartan deve essere interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato fino a completa risoluzione dei sintomi.

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 severa 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, bloccanti del recettore dell'angiotensina II (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, amlodipina/valsartan 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 d'interazione.

Da considerare se usati contemporaneamente

Altri farmaci antipertensivi

I comuni farmaci antipertensivi (ad es. alfa bloccanti, diuretici) ed altri medicinali che possono causare reazioni avverse ipotensive (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 aumento 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 medicinali 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.

Tacrolimus

Sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e un aggiustamento della dose di tacrolimus ove appropriato.

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 amlodipina/valsartan.

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 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 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 l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

L'amlodipina viene escretata 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 di amlodipina/valsartan sui neonati non è noto. Non sono disponibili informazioni sull'uso di amlodipina/valsartan durante l'allattamento. Pertanto Amlodipina/Valsartan Mylan non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Fertilità

Non ci sono studi clinici sulla fertilità con amlodipina/valsartan.

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/m² (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 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 soffrono di capogiri, cefalea, stanchezza o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di amlodipina/valsartan è stata valutata in cinque studi clinici controllati effettuati su 5 175 pazienti, dei quali 2 613 hanno ricevuto valsartan in associazione con amlodipina. Le seguenti reazioni avverse sono risultate le più frequenti o le più significative o gravi: nasofaringite, influenza, ipersensibilità, cefalea, sincope, ipotensione ortostatica, edema, edema improntabile, edema facciale, edema periferico, stanchezza, rossore, 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

(≥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	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				
	Iperglicemia	--	Molto raro	--
	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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Amlodipina /valsartan	Amlodipina	Valsartan
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	Rossore	--	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
	Cambiamento nelle abitudini intestinali	--	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	--
	Angioedema intestinale	--	--	Molto raro
	Nausea	Non comune	Comune	--
	Pancreatite	--	Molto raro	--
	Vomito	--	Non comune	--
Patologie epatobiliari	Prova di funzionalità epatica anormale, compreso aumento della bilirubina nel sangue	--	Molto raro*	Non nota
	Epatite	--	Molto raro	--
	Colestasi intraepatica, ittero	--	Molto raro	--

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Amlodipina /valsartan	Amlodipina	Valsartan
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
	Alterazione del colore della cute	--	Non comune	--
	Orticaria e altre forme di eruzione cutanea	--	Molto raro	--
	Dermatite esfoliativa	--	Molto raro	--
	Sindrome di Stevens-Johnson	--	Molto raro	--
	Necrolisi epidermica tossica	--	Non nota	
Edema di Quincke	--	Molto raro	--	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune	Non comune	--
	Dolore alla schiena	Non comune	Non comune	--
	Tumefazione articolare	Non comune	--	--
	Spasmo muscolare	Raro	Non comune	--
	Mialgia	--	Non comune	Non nota
	Tumefazione 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	--
	Pollachiuria	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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	--
	Fastidio, malessere	--	Non comune	--
	Stanchezza	Comune	Comune	Non comune
	Edema facciale	Comune	--	--
	Rossore, vampate di calore	Comune	--	--
	Dolore toracico non cardiaco	--	Non comune	--
	Edema	Comune	Comune	--
	Edema periferico	Comune	--	--
	Dolore	--	Non comune	--
	Edema improntabile	Comune	--	--

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Amlodipina /valsartan	Amlodipina	Valsartan
Esami diagnostici	Aumento del potassio nel sangue	--	--	Non nota
	Aumento ponderale	--	Non comune	--
	Calo ponderale	--	Non comune	--

*nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Ulteriori informazioni sull'associazione

L'edema periferico, riconosciuta reazione avversa 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
Amlodipina (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

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

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

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

Amlodipina

Comune

Sonnolenza, capogiri, palpitazioni, dolore addominale, nausea, tumefazione alle caviglie.

Non comune

Insomnia, cambiamenti d'umore (inclusa ansia), depressione, tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, disturbi della vista (inclusa diplopia), tinnito, ipotensione, dispnea, rinite, vomito, dispepsia, alopecia, porpora, alterazione del colore della pelle, iperidrosi, prurito, esantema, mialgia, crampi muscolari, dolore, disturbi della minzione, aumento della frequenza urinaria, impotenza, ginecomastia, dolori al petto, malessere, aumento ponderale, calo ponderale.

Raro

Confusione.

Molto raro

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

Non nota

Necrolisi epidermica tossica.

* nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Valsartan

Non nota

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 amlodipina/valsartan. 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 e, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina è stata riportata marcata e probabilmente 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 il lavaggio gastrico. È stato dimostrato che la somministrazione di carbone attivo a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina. Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio di amlodipina/valsartan 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 ripristinare il tono vascolare e la pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni al suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

Sia amlodipina che valsartan sono difficilmente eliminabili mediante dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB), associazioni; bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) e calcioantagonisti, codice ATC: C09DB01

Amlodipina/Valsartan Mylan 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 amlodipina/valsartan 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 ≥ 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.

Amlodipina/valsartan è stato anche studiato in uno studio controllato condotto su 130 pazienti ipertesi con pressione diastolica media in posizione seduta ≥ 110 mmHg e < 120 mmHg. In questo studio (pressione basale 171/113 mmHg), la terapia con amlodipina/valsartan 5 mg/160 mg titolata 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 amlodipina/valsartan è stato mantenuto per oltre un anno. La brusca sospensione di amlodipina/valsartan non è stata associata ad un rapido innalzamento della pressione arteriosa.

Età, sesso, etnia o indice di massa corporea (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) non influenzano la risposta ad amlodipina/valsartan .

Oltre ai pazienti ipertesi, amlodipina/valsartan 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 Amlodipina/Valsartan Mylan 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.

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_1 , responsabile degli effetti dell'angiotensina II.

L'aumento dei livelli plasmatici di angiotensina II, conseguente al blocco dei recettori AT₁ attuato dal valsartan, può stimolare i recettori AT₂ e ciò sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT₁. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT₁ ed ha un'affinità molto maggiore per il recettore AT₁ (circa 20 000 volte) rispetto al recettore AT₂.

Valsartan non 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 valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ($p < 0,05$) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ($p < 0,05$). 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 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 dell'associazione 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 amlodipina/valsartan, i picchi di concentrazione plasmatica di valsartan e amlodipina vengono raggiunti in 3 e 6-8 ore, rispettivamente. La velocità e l'entità dell'assorbimento di amlodipina/valsartan 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

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Anziani (65 anni di età ed oltre)

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

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* di 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 sternali e mancata ossificazione delle falangi delle zampe anteriori. Ureteri dilatati sono stati osservati anche nel gruppo trattato con valsartan da solo

(esposizione a 12 volte la dose clinica di 160 mg di valsartan). Solo segni modesti di tossicità materna (moderata riduzione del peso corporeo) sono stati osservati in questo studio. La concentrazione massima alla quale non si sono riscontrati effetti sullo sviluppo (no-observed-effect-level) è risultata essere a 3-(valsartan) e 4- (amlodipina) volte l'esposizione clinica (in base all'AUC).

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

Amlodipina

Tossicologia riproduttiva

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

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo* di 10 mg su base mg/m²). 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/m² 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 non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, 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/m² (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/m² (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

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 8000
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Vanillina

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse rivestite con film

Nucleo delle compresse

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Ossido di ferro giallo (E172)

Rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 8000
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Vanillina

Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

Nucleo delle compresse

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento

Ipromellosa

Biossido di titanio (E171)
Macrogol 8000
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Vanillina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Flaconi dopo la prima apertura: usare entro 100 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PCTFE.

Confezioni: 14, 28, 56, 98 compresse rivestite con film, e 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1 compresse rivestite con film.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) bianco con tappo in polipropilene opaco bianco con tampone in alluminio sigillato a induzione.

Confezioni: 28, 56 o 98 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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/16/1092/001
EU/1/16/1092/002
EU/1/16/1092/003
EU/1/16/1092/004
EU/1/16/1092/005
EU/1/16/1092/006

EU/1/16/1092/007
EU/1/16/1092/008
EU/1/16/1092/009
EU/1/16/1092/010
EU/1/16/1092/011
EU/1/16/1092/012
EU/1/16/1092/013
EU/1/16/1092/014
EU/1/16/1092/015
EU/1/16/1092/016
EU/1/16/1092/017
EU/1/16/1092/018
EU/1/16/1092/019
EU/1/16/1092/020
EU/1/16/1092/021
EU/1/16/1092/022
EU/1/16/1092/023
EU/1/16/1092/024
EU/1/16/1092/025
EU/1/16/1092/026
EU/1/16/1092/027
EU/1/16/1092/028
EU/1/16/1092/029
EU/1/16/1092/030
EU/1/16/1092/031
EU/1/16/1092/032
EU/1/16/1092/033
EU/1/16/1092/034
EU/1/16/1092/035
EU/1/16/1092/036
EU/1/16/1092/037
EU/1/16/1092/038
EU/1/16/1092/039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2016

Data del rinnovo più recente: 14 Gennaio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI 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. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublino 13
Irlanda

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Ungheria

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
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 per i medicinali.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ESTERNA PER FLACONE E BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.

Blister:

14 compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

14 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

28 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

30 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

56 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

90 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

Flacone:

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Per i flaconi: dopo la prima apertura, usare entro 100 giorni.

Data di prima apertura:

Data di ultimo utilizzo:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/16/1092/001
EU/1/16/1092/002
EU/1/16/1092/003
EU/1/16/1092/004
EU/1/16/1092/005
EU/1/16/1092/006
EU/1/16/1092/007
EU/1/16/1092/008
EU/1/16/1092/009
EU/1/16/1092/010
EU/1/16/1092/011
EU/1/16/1092/012
EU/1/16/1092/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

amlodipina/valsartan mylan 5 mg/80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse
amlodipina/valsartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestite con film

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura, usare entro 100 giorni.

Data di prima apertura:

Data di ultimo utilizzo:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

SCATOLA ESTERNA PER FLACONE E BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI
ATTIVI**

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.

Blister:

14 compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

14 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

28 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

30 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

90 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)

98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

Flacone:

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Per i flaconi: dopo la prima apertura, usare entro 100 giorni.

Data di prima apertura:

Data di ultimo utilizzo:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/16/1092/014
EU/1/16/1092/015
EU/1/16/1092/016
EU/1/16/1092/017
EU/1/16/1092/018
EU/1/16/1092/019
EU/1/16/1092/020
EU/1/16/1092/021
EU/1/16/1092/022
EU/1/16/1092/023
EU/1/16/1092/024
EU/1/16/1092/025
EU/1/16/1092/026

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

amlodipina/valsartan mylan 5 mg/160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PCSN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse
amlodipina/valsartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI
ATTIVI**

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura, usare entro 100 giorni.

Data di prima apertura:

Data di ultimo utilizzo:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ESTERNA PER FLACONE E BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.

Blister:

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
14 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)
28 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)
30 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)
56 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)
90 x 1 compresse rivestite con film (dose unitaria)
98 x 1 compressa rivestita con film (dose unitaria)

Flacone:

28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Per i flaconi: dopo la prima apertura, usare entro 100 giorni.

Data di prima apertura:

Data di ultimo utilizzo:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/16/1092/027
EU/1/16/1092/028
EU/1/16/1092/029
EU/1/16/1092/030
EU/1/16/1092/031
EU/1/16/1092/032
EU/1/16/1092/033
EU/1/16/1092/034
EU/1/16/1092/035
EU/1/16/1092/036
EU/1/16/1092/037
EU/1/16/1092/038
EU/1/16/1092/039

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

amlodipina/valsartan mylan 10 mg/160 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse
amlodipina/valsartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI
ATTIVI**

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film.

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura, usare entro 100 giorni.

Data di prima apertura:

Data di ultimo utilizzo:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse rivestite con film
Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse rivestite con film
Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse rivestite con film
amlodipina/valsartan

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Amlodipina/Valsartan Mylan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Amlodipina/Valsartan Mylan
3. Come prendere Amlodipina/Valsartan Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Amlodipina/Valsartan Mylan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Amlodipina/Valsartan Mylan e a cosa serve

Le compresse di Amlodipina/Valsartan Mylan contengono due principi attivi chiamati amlodipina e valsartan. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare l'elevata pressione sanguigna.

- L'amlodipina appartiene al gruppo di sostanze chiamate "bloccanti dei canali del calcio". L'amlodipina impedisce al calcio di passare nelle pareti dei vasi sanguigni e ferma in tal modo il restringimento dei vasi sanguigni.
- Il valsartan appartiene al gruppo di sostanze chiamate "antagonisti dei recettori dell'angiotensina II". L'angiotensina II è prodotta dall'organismo e provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando in tal modo la pressione sanguigna. Il valsartan agisce bloccando l'effetto dell'angiotensina II.

Questo significa che entrambe queste sostanze aiutano ad impedire il restringimento dei vasi sanguigni. Di conseguenza, i vasi sanguigni si rilasciano e la pressione sanguigna diminuisce.

Amlodipina/Valsartan Mylan è usato nel trattamento della pressione sanguigna alta negli adulti nei quali la pressione sanguigna non è sufficientemente controllata con amlodipina o valsartan da soli.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Amlodipina/Valsartan Mylan

Non prenda Amlodipina/Valsartan Mylan

- se è allergico all'amlodipina o a qualsiasi altro calcio-antagonista. Questo può comportare prurito, arrossamento della pelle o difficoltà nella respirazione.
- se è allergico al valsartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di essere allergico, prima di prendere Amlodipina/Valsartan Mylan si rivolga al medico o al farmacista.
- se ha gravi problemi al fegato o problemi alla bile come la cirrosi biliare o la colestasi.
- se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi. (È meglio evitare di prendere Amlodipina/Valsartan Mylan anche nella fase iniziale della gravidanza, vedere il paragrafo Gravidanza).
- se ha la pressione sanguigna molto bassa (ipotensione).

- se ha un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica) o shock cardiogeno (una condizione in cui il suo cuore non è in grado di fornire abbastanza sangue al corpo).
- se soffre di insufficienza cardiaca a seguito di un attacco di cuore.
- se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue contenente aliskiren.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, non prenda Amlodipina/Valsartan Mylan e si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Amlodipina/Valsartan Mylan:

- se si è sentito male (vomito o diarrea).
- se ha problemi al fegato o ai reni.
- se ha avuto un trapianto di rene o se le è stato detto che ha un restringimento delle arterie renali.
- se soffre di una malattia che riguarda le ghiandole renali chiamata “iperaldosteronismo primario”.
- se ha avuto un’insufficienza cardiaca o ha avuto un attacco di cuore. Segua attentamente le istruzioni del medico per il dosaggio iniziale. Il medico potrebbe anche controllare la funzione renale.
- se il medico le ha detto che ha un restringimento delle valvole del cuore (chiamato “stenosi aortica o mitralica”) o che lo spessore del muscolo cardiaco è aumentato in maniera anormale (condizione chiamata “cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva”).
- se ha già avuto gonfiore, in particolare del viso e della gola, durante l’assunzione di altri medicinali (compresi gli inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina). Se ha questi sintomi, interrompa l’assunzione di Amlodipina/Valsartan Mylan e contatti subito il medico. Non deve mai più prendere di nuovo Amlodipina/Valsartan Mylan.
- se soffre di problemi ai reni in cui l’afflusso di sangue ai reni è ridotto (stenosi dell’arteria renale)
- se dopo aver assunto Amlodipina/Valsartan Mylan avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l’assunzione di Amlodipina/Valsartan Mylan autonomamente.
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione sanguigna alta:
 - un inibitore (ACE) dell’enzima di conversione dell’angiotensina (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete;
 - aliskiren.

Il medico può controllare la funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico prima di prendere Amlodipina/Valsartan Mylan.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Amlodipina/Valsartan Mylan

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e/o prendere altre precauzioni. In alcuni casi, potrebbe essere necessario smettere l’assunzione di uno dei medicinali.

Questo è valido soprattutto per i medicinali elencati di seguito:

- ACE inibitori o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: “Non prenda Amlodipina/Valsartan Mylan” e “Avvertenze e precauzioni”);
- diuretici (un tipo di medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta);
- litio (un medicinale utilizzato per il trattamento di alcuni tipi di depressione);

- diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio;
- alcuni tipi di antidolorifici noti come medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS) o inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (inibitori della COX-2). Il medico può anche controllare la funzione renale;
- agenti anticonvulsivanti (ad esempio carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone);
- erba di San Giovanni;
- nitroglicerina ed altri nitrati o altre sostanze chiamate “vasodilatatori”;
- medicinali usati per l’HIV/AIDS (ad esempio ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicinali usati per trattare le infezioni fungine (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo);
- medicinali usati per trattare le infezioni batteriche (come rifampicina, eritromicina, claritromicina, talitromicina);
- verapamil, diltiazem (medicinali per il cuore);
- simvastatina (un medicinale usato per controllare alti livelli di colesterolo);
- dantrolene (infusione per gravi anomalie della temperatura del corpo);
- tacrolimus (usato per controllare la risposta immunitaria, per consentire all’organismo di accettare l’organo trapiantato);
- medicinali usati per proteggere contro il rigetto dei trapianti (ciclosporina).

Amlodipina/Valsartan Mylan con cibi e bevande

Il pompelmo e il succo di pompelmo non devono essere consumati dalle persone che stanno assumendo Amlodipina/Valsartan Mylan. Questo perché il pompelmo e il succo di pompelmo possono portare ad un aumento dei livelli ematici del principio attivo amlodipina, che può causare un aumento imprevedibile dell’effetto di riduzione della pressione sanguigna di Amlodipina/Valsartan Mylan.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l’assunzione di Amlodipina/Valsartan Mylan prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Amlodipina/Valsartan Mylan. Amlodipina/Valsartan Mylan non è raccomandato all’inizio della gravidanza (primi 3 mesi) e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l’allattamento.

È stato dimostrato che amlodipina passa nel latte materno in piccole quantità.

Amlodipina/Valsartan Mylan non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causarle capogiri. Questo può influenzare la sua capacità di concentrazione.

Quindi, se non sa quali effetti questo medicinale può avere su di lei, non guidi, non utilizzi macchinari e non svolga altre attività che richiedono concentrazione.

3. Come prendere Amlodipina/Valsartan Mylan

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico. Ciò l’aiuterà ad ottenere risultati migliori e a diminuire il rischio di effetti indesiderati.

La dose abituale di Amlodipina/Valsartan Mylan è una compressa al giorno.

- È preferibile prendere il medicinale tutti i giorni alla stessa ora.
- Deglutisca le compresse con un bicchiere d'acqua.
- Amlodipina/Valsartan Mylan può essere preso sia a stomaco pieno che a stomaco vuoto. Non prenda Amlodipina/Valsartan Mylan con il pompelmo o il succo di pompelmo.

Sulla base della sua risposta al trattamento, il medico può suggerire una dose inferiore o più elevata.

Non prenda più della dose prescritta.

Amlodipina/Valsartan Mylan e anziani (65 anni e oltre)

Il medico deve esercitare cautela quando si aumenta la dose.

Se prende più Amlodipina/Valsartan Mylan di quanto deve

Se ha preso troppe compresse di Amlodipina/Valsartan Mylan, si rivolga immediatamente ad un medico. Il liquido in eccesso può accumularsi nei polmoni (edema polmonare) causando mancanza di respiro che può svilupparsi fino a 24-48 ore dopo l'assunzione.

Se dimentica di prendere Amlodipina/Valsartan Mylan

Se si dimentica di prendere questo medicinale, lo prenda non appena se ne ricorda. Prenda poi la dose successiva alla solita ora. Tuttavia, se è quasi l'ora della dose successiva, salti la dose mancata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Amlodipina/Valsartan Mylan

L'interruzione del trattamento con Amlodipina/Valsartan Mylan può causare un peggioramento della sua malattia. Non interrompa l'assunzione del suo medicinale a meno che non le sia stato detto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere seri e richiedere attenzione medica immediata:

Pochi pazienti hanno avuto questi seri effetti indesiderati. **Se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati seguenti, si rivolga al medico immediatamente:**

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000)

reazioni allergiche con sintomi quali eruzione cutanea, prurito, gonfiore della faccia, delle labbra o della lingua, difficoltà a respirare, pressione sanguigna bassa (sensazione di debolezza, leggera confusione mentale).

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10 000)

angioedema intestinale: gonfiore nell'intestino che si presenta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

Altri possibili effetti indesiderati di Amlodipina/Valsartan Mylan:

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

Influenza; naso chiuso, mal di gola e difficoltà a deglutire, mal di testa; gonfiore delle braccia, mani, gambe, caviglie o dei piedi; stanchezza; astenia (debolezza); rossore e/o sensazione di calore della faccia e/o del collo; bassi livelli di potassio nel sangue.

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

Capogiri; nausea e dolore addominale; secchezza della bocca; sonnolenza, formicolio o torpore delle mani o dei piedi; vertigine; ritmo cardiaco accelerato, incluse palpitazioni; capogiri quando ci si alza; tosse; diarrea; stitichezza; eruzioni cutanee, arrossamento della pelle; gonfiore delle articolazioni, mal di schiena; dolore alle articolazioni; anoressia; alti livelli di calcio nel sangue; alti livelli di lipidi plasmatici; alti livelli di acido urico nel sangue; bassi livelli di sodio nel sangue; coordinazione anormale; deficit visivo; gola infiammata.

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000)

Sensazione di ansia; ronzio nelle orecchie (tinnito); svenimento; eliminazione di una quantità di urina maggiore del solito o necessità di urinare più urgente del solito, incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione, sensazione di pesantezza; pressione arteriosa bassa con sintomi come capogiri, sensazione di testa vuota; sudorazione eccessiva; eruzioni cutanee su tutto il corpo; prurito; spasmo muscolare; disturbo visivo.

Se uno qualsiasi di questi effetti si manifesta in modo grave, informi il medico.

Effetti indesiderati riportati con amlodipina o valsartan da soli e non osservati con Amlodipina/Valsartan Mylan o osservati con frequenza maggiore che con Amlodipina/Valsartan Mylan:

Amlodipina

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati molto rari e gravi, consulti immediatamente il medico:

- Comparsa improvvisa di dispnea, dolore al petto, respiro affannoso o difficoltà a respirare.
- Gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra.
- Gonfiore della lingua e della gola che può causare difficoltà a respirare.
- Reazioni cutanee gravi inclusi eruzione cutanea intensa, orticaria, arrossamento cutaneo su tutto il corpo, prurito grave, vesciche, desquamazione e gonfiore della cute, infiammazione delle membrane mucose (sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica) o altre reazioni allergiche.
- Infarto del miocardio, aritmia.
- Infiammazione al pancreas che può causare dolore addominale e alla schiena di intensità grave unito ad una sensazione di forte malessere.

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati. Se si verifica uno di questi effetti o se persiste per oltre una settimana, si rivolga al medico.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

Capogiri; stanchezza; sonnolenza; palpitazioni (sentire il proprio battito cardiaco); rossore, gonfiore alle caviglie (edema); dolore addominale, nausea.

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

Cambiamenti d'umore, ansia, depressione, mancanza di sonno, tremore, alterazioni del gusto, svenimenti, perdita della sensibilità al dolore; disturbi visivi, compromissione della vista, ronzii nelle orecchie; pressione arteriosa bassa; starnuti/naso gocciolante a causa dell'infiammazione della mucosa nasale (rinite); indigestione, vomito; perdita di capelli; aumento della sudorazione; prurito cutaneo; rash cutaneo; cambiamento di colore della pelle; disturbi urinari, necessità di urinare di notte; necessità di urinare spesso; incapacità di raggiungere un'erezione; fastidio o aumento del seno negli uomini; dolore; malessere; sensazione di debolezza; dolore muscolare; crampi muscolari; spasmo muscolare; mal di schiena; dolori articolari; aumento o diminuzione di peso; cambiamento delle abitudini intestinali; diarrea; bocca asciutta; dolore al petto.

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1 000)

Confusione.

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10 000)

Bassi livelli di globuli bianchi e di piastrine nel sangue che possono determinare un'insolita comparsa di lividi o propensione al sanguinamento (danno ai globuli rossi); alti livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia); gonfiore alle gengive, gonfiore addominale (gastrite); funzionalità anormale del fegato, infiammazione del fegato (epatite), ingiallimento della pelle (ittero), aumento degli enzimi del fegato che può condurre ad alterazioni di alcuni esami clinici; aumento della tensione muscolare; infiammazione dei vasi sanguigni, spesso con eruzione cutanea, sensibilità alla luce; disturbi correlati a rigidità, tremore e/o disturbi del movimento, danno ai nervi, tosse.

Valsartan

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

Vertigini, stanchezza

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Diminuzione dei globuli rossi e dei globuli bianchi, diminuzione delle piastrine nel sangue, febbre, mal di gola o dolore alla bocca causati da infezioni; sanguinamento spontaneo o lividi; alti livelli di potassio nel sangue; alti livelli di creatinina nel sangue, risultati anormali degli esami di funzionalità epatica; diminuzione della funzionalità renale e grave diminuzione della funzionalità renale; gonfiore soprattutto della faccia e della gola; dolore muscolare; eruzione cutanea, macchie di colore rosso porpora; febbre; prurito; reazione allergica; formazione di vescicole sulla pelle (segno di una condizione chiamata dermatite bollosa).

Se uno qualsiasi di questi effetti la colpisce, informi immediatamente il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Amlodipina/Valsartan Mylan

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Per i flaconi: dopo la prima apertura, usare entro 100 giorni.

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

Non usi questo medicinale se nota che le confezioni risultano danneggiate o mostrano segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Amlodipina/Valsartan Mylan

I principi attivi di Amlodipina/Valsartan Mylan sono amlodipina (come amlodipina besilato) e valsartan.

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene 5 mg di amlodipina e 80 mg di valsartan.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina; crospovidone; magnesio stearato; silice colloidale anidra; ipromellosa; macrogol 8000; talco; titanio diossido (E171); ossido di ferro giallo (E172); vanillina.

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 5 mg di amlodipina e 160 mg di valsartan.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina; crospovidone; magnesio stearato; silice colloidale anidra; ipromellosa; macrogol 8000; talco; titanio diossido (E171); ossido di ferro giallo (E172); vanillina.

Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di amlodipina e 160 mg di valsartan.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina; crospovidone; magnesio stearato; silice colloidale anidra; ipromellosa; macrogol 8000; talco; titanio diossido (E171); ossido di ferro giallo (E172); ossido di ferro rosso (E172); ossido di ferro nero (E172); vanillina.

Descrizione dell'aspetto di Amlodipina/Valsartan Mylan e contenuto della confezione

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg compresse rivestite con film

Le compresse rivestite con film (compresse) di Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/80 mg sono di colore giallo chiaro, biconvesse, rotonde, con impresso "AV1" su un lato e "M" sull'altro.

Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg compresse rivestite con film

Le compresse rivestite con film (compresse) Amlodipina/Valsartan Mylan 5 mg/160 mg sono di colore giallo, biconvesse, ovali, con impresso "AV2" su un lato e "M" sull'altro.

Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg compresse rivestite con film

Le compresse rivestite con film (compresse) Amlodipina/Valsartan Mylan 10 mg/160 mg sono di colore marrone chiaro, biconvesse, ovali, con impresso "AV3" su un lato e "M" sull'altro.

Amlodipina/Valsartan Mylan è disponibile in blister contenenti 14, 28, 30, 56, 90 e 98 compresse. Tutte le confezioni sono disponibili in blister divisibili per dose unitaria; le confezioni contenenti 14, 28, 30, 56, 90 e 98 compresse sono disponibili anche in blister standard. Amlodipina/Valsartan Mylan è disponibile anche in flaconi che contengono 28, 56 o 98 compresse. Non tutte le confezioni possono essere disponibili nel suo Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Produttore

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublino 13
Irlanda

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Ungheria

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OU
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatrix Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd.
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni

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