

bIVIS

OLMESARTAN MEDOXOMIL | AMLODIPINA

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. BIVIS 20 mg/5 mg compresse rivestite con film; BIVIS 40 mg/5 mg compresse rivestite con film; BIVIS 40 mg/10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Bivis 20 mg/5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film di Bivis contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato). Bivis 40 mg/5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film di Bivis contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato). Bivis 40 mg/10 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film di Bivis contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA. Compressa rivestita con film. Bivis 20 mg/5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore bianco, di forma rotonda di 6 mm con impressa su di un lato la sigla C73. Bivis 40 mg/5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore crema, di forma rotonda di 8 mm con impressa su di un lato la sigla C75. Bivis 40 mg/10 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore marroncino, di forma rotonda di 8 mm con impressa su di un lato la sigla C77.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale. Bivis è indicato in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil o amlodipina in monoterapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione. Posologia: Adulti La dose raccomandata di Bivis è di una compressa al giorno. Bivis 20 mg/5 mg può essere somministrato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla terapia con olmesartan medoxomil 20 mg o amlodipina 5 mg da soli. Bivis 40 mg/5 mg può essere somministrato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla terapia con Bivis 20 mg/5 mg. Bivis 40 mg/10 mg può essere somministrato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla terapia con Bivis 40 mg/5 mg. Prima di passare alla associazione fissa, si raccomanda di incrementare il dosaggio dei singoli componenti. Il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa può essere preso in considerazione quando clinicamente appropriato. I pazienti che ricevono olmesartan medoxomil e amlodipina in compresse separate, possono passare per comodità alle compresse di Bivis, contenenti le stesse dosi dei principi attivi. Bivis può essere assunto indipendentemente dal cibo. **Anziani (65 anni o più).** Non sono generalmente necessari aggiustamenti posologici negli anziani, ma l'aumento di dosaggio va considerato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Se fosse necessaria la somministrazione della dose massima giornaliera di 40 mg di olmesartan medoxomil, la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata.

Alterata funzionalità renale. Il dosaggio massimo di olmesartan medoxomil nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina compresa tra 20 e 60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno, a causa della limitata esperienza clinica con dosaggi maggiori in questo gruppo di pazienti. L'uso di Bivis in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min) non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione renale moderata si raccomanda il controllo dei livelli di potassio e della creatinina. **Alterata funzionalità epatica.** Bivis deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica moderata, è raccomandata una dose iniziale di 10 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno e la dose massima non deve superare 20 mg una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione epatica che assumono diuretici e/o altri farmaci antiipertensivi si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale. Non vi è esperienza dell'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Come con tutti i calcio antagonisti, nei pazienti con alterata funzionalità epatica, l'emivita dell'amlodipina è prolungata e non sono state stabilite raccomandazioni posologiche. Pertanto, Bivis deve essere somministrato con cautela in questi pazienti. La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata nell'insufficienza epatica grave. Nei pazienti con compromissione epatica grave, il trattamento con amlodipina deve essere iniziato con il dosaggio più basso, seguito da un graduale aggiustamento del dosaggio. L'uso di Bivis in pazienti con compromissione epatica grave è controindicato (vedere paragrafo 4.3). **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di Bivis nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione: Le compresse devono essere deglutite con una sufficiente quantità di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). Le compresse non devono essere masticate e devono essere assunte ogni giorno alla stessa ora. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità ai principi attivi, ai derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Insufficienza epatica severa e ostruzione delle vie biliari (vedere paragrafo 5.2). L'uso concomitante di Bivis con medicinali contenenti aliskiren è

controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). A causa dell'amlodipina contenuta, Bivis è controindicato anche nei pazienti con: - ipotensione severa; - shock (incluso lo shock cardiogeno); - ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (per esempio stenosi aortica di grado elevato); - insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Pazienti con ipovolemia o deplezione sodica:** Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, ridotto apporto sodico con la dieta, diarrea o vomito, può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette, o una stretta supervisione medica si rende necessaria, prima di iniziare il trattamento con Bivis. **Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone:** Nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio, pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di grado severo o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con farmaci che intervengano su questo sistema, come gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. **Iperensione renovascolare:** Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con farmaci che intervengano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un rischio accentuato di insufficienza renale e ipotensione di grado severo. **Alterata funzionalità renale e trapianto renale:** Quando Bivis viene utilizzato in pazienti con alterata funzionalità renale, si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici di potassio e creatinina. Bivis non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione severa della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Non esiste esperienza sulla somministrazione di Bivis in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale o in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (clearance della creatinina inferiore a 12 ml/min). **Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):** Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. **Alterata funzionalità epatica:** L'esposizione ad amlodipina e olmesartan medoxomil è aumentata nei pazienti con alterata funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2). Bivis deve essere somministrato con cautela nei pazienti con alterazione lieve o moderata della funzionalità epatica. Nei pazienti con compromissione moderata, la dose di olmesartan medoxomil non deve superare i 20 mg (vedere paragrafo 4.2). In pazienti con funzionalità epatica compromessa, amlodipina deve quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso e usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. L'uso di Bivis è controindicato in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3). **Iperpotassiemia:** Come per gli altri antagonisti dell'angiotensina II e gli ACE inibitori, durante il trattamento può verificarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o scompenso cardiaco (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda uno stretto controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. L'uso concomitante dei supplementi di potassio, dei diuretici risparmiatori di potassio, dei sostituti del sale contenenti potassio o degli altri medicinali che possono indurre incremento dei livelli del potassio (come l'eparina) deve essere effettuato con cautela monitorando frequentemente i livelli di potassio. **Litio:** Come con altri antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, la somministrazione concomitante di litio e Bivis non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). **Stenosi della valvola aortica o mitrale, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva:** Per la presenza dell'amlodipina nel Bivis, come con tutti gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. **Aldosteronismo primario:** I pazienti con aldosteronismo primario non rispondono generalmente ai farmaci antiipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Bivis non è raccomandato in questi pazienti. **Insufficienza cardiaca:** Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, negli individui suscettibili possono essere previste alterazioni della funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave la cui funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e antagonisti recettoriali dell'angiotensina è stato associato ad oliguria e/o iperazotemia progressiva e (raramente) con insufficienza renale acuta e/o morte. I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine, controllato con placebo, sull'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe NYHA III e IV), l'incidenza riportata di edema polmonare era maggiore nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, perché possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità. **Enteropatia simil-sprue:** In casi molto rari, in pazienti in trattamento con olmesartan da pochi mesi o anni è stata riportata diarrea cronica grave con significativa perdita di peso, causata probabilmente da una reazione localizzata di ipersensibilità ritardata. Le biopsie intestinali dei pazienti hanno spesso messo in evidenza atrofia dei villi. Se un paziente manifesta questi sintomi in corso di trattamento con olmesartan, in assenza di altre eziologie evidenti, il trattamento con olmesartan deve essere immediatamente sospeso e non deve essere ripreso. Se la diarrea non migliora entro una settimana dalla sospensione del trattamento deve essere consultato uno specialista (per esempio un gastroenterologo). **Differenze etniche:** Come con tutti gli altri antagonisti dell'angiotensina II, l'effetto antiipertensivo di Bivis può essere inferiore nei pazienti di etnia nera, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di etnia nera. **Anziani:** Negli anziani l'aumento del dosaggio deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 5.2). **Gravidanza:** Non si deve iniziare un trattamento con antagonisti dell'angiotensina II in gravidanza. A meno che la prosecuzione del trattamento con antagonisti dell'angiotensina II non sia considerata essenziale, nelle pazienti che abbiano pianificato una gravidanza esso deve essere sostituito da un trattamento antiipertensivo alternativo che abbia un riconosciuto profilo di sicurezza in gravidanza. Quando venga accertato uno stato di gravidanza, il trattamento con antagonisti dell'angiotensina II deve essere immediatamente sospeso e, se ritenuto appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). **Altro:** Come con qualsiasi altro farmaco antiipertensivo, la riduzione eccessiva della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o cerebrovasculopatia ischemica può determinare infarto del miocardio o ictus. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ogni compressa rivestita con film, cioè è essenzialmente privo di sodio. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione. Interazioni potenziali con l'associazione Bivis: Uso concomitante che richiede cautela. Altri farmaci antiipertensivi:** L'effetto ipotensivo causato da Bivis può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri farmaci antiipertensivi (per esempio alfa bloccanti, diuretici). **Interazioni potenziali con olmesartan medoxomil contenuto in Bivis: Uso concomitante non raccomandato. ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren.** I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1). **Farmaci che influenzano i livelli di potassio:** L'impiego concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, di integratori di potassio, di sostituti del sale contenenti potassio o di altri farmaci in grado di determinare un aumento dei livelli del potassio sierico (ad esempio eparina, ACE-inibitori) può causare un aumento del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4). Qualora vengano prescritti farmaci in grado di agire sui livelli di potassio in associazione a Bivis, si consiglia il controllo dei livelli plasmatici di potassio. **Litio:** Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e, raramente, con antagonisti dell'angiotensina II. Pertanto, l'uso di Bivis e di litio in associazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Nel caso si ritenga necessario l'uso concomitante, si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio. **Uso concomitante che richiede cautela. Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi dei COX-2, l'acido acetilsalicilico (>3**

g/die) ed i FANS non selettivi: Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in concomitanza con i FANS, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo. Inoltre, l'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e determinare un aumento del potassio sierico. Pertanto, sono raccomandati il monitoraggio della funzionalità renale all'inizio di tale trattamento concomitante e un'adeguata idratazione dei pazienti. *Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari.* La somministrazione concomitante del colesevelam cloridrato, sequestrante degli acidi biliari, riduce l'esposizione sistemica, la concentrazione massima plasmatica e il $t_{1/2}$ di olmesartan. La somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima del colesevelam cloridrato riduce l'effetto di questa interazione farmacologica. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2). *Informazioni aggiuntive:* Dopo il trattamento con antiacidi (alluminio magnesio idrossido) è stata osservata una modesta riduzione della biodisponibilità dell'olmesartan. L'olmesartan medoxomil non ha effetti significativi sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica del warfarin o sulla farmacocinetica della digossina. La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil e pravastatina non determina effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica delle due sostanze in soggetti sani. L'olmesartan non possiede effetti inibitori clinicamente rilevanti sugli enzimi del citocromo P450 umano 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 in vitro, mentre gli effetti di induzione sul citocromo P450 del ratto sono minimi o assenti. Non sono da attendersi interazioni clinicamente rilevanti tra l'olmesartan e farmaci metabolizzati dai succitati enzimi del citocromo P450. **Interazioni potenziali con amlodipina contenuta in Bivis: Effetti di altri medicinali su amlodipina.** *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. Vi è un aumentato rischio di ipotensione. Si raccomanda un'attenta osservazione dei pazienti e può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio. *Induttori del CYP3A4* Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, Hypericum perforatum). La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché in alcuni pazienti la biodisponibilità di amlodipina potrebbe aumentare e potenziare conseguentemente l'effetto antiipertensivo di amlodipina. Dantrolene (infusione): negli animali sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati ad 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. **Effetti dell'amlodipina su altri medicinali.** Gli effetti ipotensivi dell'amlodipina si sommano agli effetti ipotensivi di altri farmaci antiipertensivi. In studi di interazione clinica, l'amlodipina non ha influito sulla farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin. Simvastatina: la co-somministrazione di dosi ripetute di 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla simvastatina da sola. Limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti trattati con amlodipina. Tacrolimus: esiste il rischio di un aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando co-somministrato con amlodipina. Per evitare tossicità da tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e aggiustamento della dose di tacrolimus se appropriato. Ciclosporina: in uno studio prospettico condotto in pazienti sottoposti a trapianto renale, è stato osservato un incremento medio del 40% dei livelli minimi di ciclosporina quando somministrata in concomitanza con amlodipina. La co-somministrazione di Bivis con ciclosporina può aumentare l'esposizione alla ciclosporina. Dovrebbero essere adottati quando necessario, il monitoraggio dei livelli minimi di ciclosporina durante l'uso concomitante e la riduzione della dose di ciclosporina. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Gravidanza (vedere paragrafo 4.3).** Non vi sono dati sull'uso di Bivis in pazienti in corso di gravidanza. Non sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva nell'animale con Bivis. *Olmesartan medoxomil (principio attivo di Bivis).*

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

Dati epidemiologici sul rischio di teratogenicità successiva all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non hanno portato a risultati conclusivi; tuttavia, un piccolo incremento del rischio non può essere escluso. Benché non vi siano dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere per questa classe di farmaci. A meno che la prosecuzione del trattamento con antagonisti dell'angiotensina II non sia considerata essenziale, nelle pazienti che abbiano pianificato una gravidanza esso deve essere sostituito da un trattamento antiipertensivo alternativo che abbia un riconosciuto profilo di sicurezza in gravidanza. Quando venga accertato uno stato di gravidanza, il trattamento con antagonisti dell'angiotensina II deve essere immediatamente sospeso e, se ritenuto appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione ad antagonisti dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidrannios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad antagonisti dell'angiotensina II, dal secondo trimestre di gravidanza in avanti, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). *Amlodipina (principio attivo di Bivis)* Dati su di un numero limitato di gravidanze con esposizione ad amlodipina non indicano che l'amlodipina o altri calcio-antagonisti abbiano un effetto dannoso sulla salute del feto. Tuttavia, potrebbe esserci un rischio di travaglio prolungato. Di conseguenza, Bivis non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **Allattamento.** L'olmesartan è escreto nel latte materno dei ratti. Tuttavia, non è noto se lo stesso avvenga nel latte umano. L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3-7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto. Durante l'allattamento, Bivis 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.** In 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 indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Bivis altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Capogiri, cefalea, nausea o sintomi di affaticamento possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antiipertensiva e possono compromettere la capacità di reazione. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento. **4.8 Effetti indesiderati Bivis:** Le reazioni avverse segnalate più comunemente durante il trattamento con Bivis sono edema periferico (11,3%), cefalea (5,3%) e capogiri (4,5%). Le reazioni avverse causate da Bivis in studi clinici, studi di sicurezza post-autorizzazione e segnalazioni spontanee, così come le reazioni avverse causate dai componenti singoli olmesartan medoxomil e amlodipina basate sul profilo di sicurezza noto di queste sostanze sono riassunte nella tabella sottostante. Per classificare la frequenza di comparsa delle reazioni avverse, è stata utilizzata la seguente terminologia: - Molto comune ($\geq 1/10$); - Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); - Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); - Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); - Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione MedDRA per sistemi ed organi	Reazioni avverse	Frequenza		
		Associazione Olmesartan/Amlodipina	Olmesartan	Amlodipina
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucocitopenia			Molto rara
	Trombocitopenia		Non comune	Molto rara
Disturbi del sistema immunitario	Reazione allergica/ipersensibilità al farmaco	Rara		Molto rara
	Reazione anafilattica		Non comune	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia			Molto rara
	Iperpotassemia	Non comune	Rara	
	Ipertrigliceridemia		Comune	
	Iperuricemia		Comune	
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale			Rara
	Depressione			Non comune
	Insonnia			Non comune
	Irritabilità			Non comune
	Diminuzione della libido	Non comune		
	Alterazioni dell'umore (inclusa ansia)			Non comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Comune	Comune	Comune
	Disgeusia			Non comune
	Cefalea	Comune	Comune	Comune (specialmente all'inizio del trattamento)
	Ipertonia			Molto rara
	Ipoestesia	Non comune		Non comune
	Letargia	Non comune		
	Parestesia	Non comune		Non comune
	Neuropatia periferica			Molto rara
	Capogiri posturali	Non comune		
	Disturbi del sonno			Non comune
	Sonnolenza			Comune
	Sincope	Rara		Non comune
	Tremore			Non comune
	Disturbo extrapiramidale			Non nota
	Patologie dell'occhio	Disturbo visivo (inclusa diplopia)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito			Non comune
	Vertigini	Non comune	Non comune	
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	Non comune (incluso aggravamento dell'angina pectoris)
	Aritmie (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)			Non comune
	Infarto del miocardio			Molto rara
	Palpitazioni	Non comune		Comune
	Tachicardia	Non comune		
Patologie vascolari	Ipotensione	Non comune	Rara	Non comune
	Ipotensione ortostatica	Non comune		
	Vampate	Rara		Comune
	Vasculite			Molto rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite		Comune	
	Tosse	Non comune	Comune	Non comune
	Dispnea	Non comune		Comune
	Faringite		Comune	
	Rinite		Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale		Comune	Comune
	Alterazioni delle abitudini intestinali (incluse diarrea e costipazione)			Comune
	Costipazione	Non comune		
	Diarrea	Non comune	Comune	
	Bocca secca	Non comune		Non comune
	Dispepsia	Non comune	Comune	Comune
	Gastrite			Molto rara
	Gastroenterite		Comune	
	Iperplasia gengivale			Molto rara
	Nausea	Non comune	Comune	Comune
	Pancreatite			Molto rara
	Dolore addominale alto	Non comune		
	Vomito	Non comune	Non comune	Non comune
Enteropatia simil-sprue (vedere paragrafo 4.4)		Molto rara		

Classificazione MedDRA per sistemi ed organi	Reazioni avverse	Frequenza		
		Associazione Olmesartan/Amlodipina	Olmesartan	Amlodipina
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici		Comune	Molto rara (per lo più in presenza di colestasi)
	Epatite			Molto rara
	Icttero			Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia			Non comune
	Edema angioneurotico		Rara	Molto rara
	Dermatite allergica		Non comune	
	Eritema multiforme			Molto rara
	Esantema		Non comune	Non comune
	Dermatite esfoliativa			Molto rara
	Iperidrosi			Non comune
	Fotosensibilità			Molto rara
	Prurito		Non comune	Non comune
	Porpora			Non comune
	Edema di Quincke			Molto rara
	Eruzione cutanea	Non comune	Non comune	Non comune
	Decolorazione della cute			Non comune
	Sindrome di Stevens-Johnson			Molto rara
	Necrosi epidermica tossica			Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Orticaria	Rara	Non comune	Non comune
	Tumefazione della caviglia			Comune
	Artralgia			Non comune
	Artrite		Comune	
	Dolore dorsale	Non comune	Comune	Non comune
	Spasmi muscolari	Non comune	Rara	Comune
	Mialgia		Non comune	Non comune
	Dolore alle estremità	Non comune		
Patologie renali e urinarie	Dolore scheletrico		Comune	
	Insufficienza renale acuta		Rara	
	Ematuria		Comune	
	Aumento della frequenza della minzione			Non comune
	Disturbi della minzione			Non comune
	Nicturia			Non comune
	Pollachiuria	Non comune		
	Insufficienza renale		Rara	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Infezioni delle vie urinarie		Comune	
	Disfunzione erettile/impotenza	Non comune		Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ginecomastia			Non comune
	Astenia	Non comune	Non comune	Comune
	Dolore toracico		Comune	Non comune
	Edema del viso	Rara	Non comune	
	Affaticamento	Comune	Comune	Comune
	Sintomi simil-influenzali		Comune	
	Letargia		Rara	
	Malessere		Non comune	Non comune
	Edema	Comune		Molto comune
	Dolore		Comune	Non comune
	Edema periferico	Comune	Comune	
Esami diagnostici	Edema plastico	Comune		
	Aumento della creatinemia	Non comune	Rara	
	Aumento della creatin fosfochinasi		Comune	
	Diminuzione della potassemia	Non comune		
	Aumento dell'urea plasmatica		Comune	
	Aumento dell'acido urico plasmatico	Non comune		
	Aumento della gamma glutamil transferasi	Non comune		
	Riduzione ponderale			Non comune
Incremento ponderale			Non comune	

Sono stati segnalati singoli casi di rabdomiolisi in associazione temporale con l'assunzione di bloccanti recettoriali dell'angiotensina II. Sono stati riportati singoli casi di sindrome extrapiramidale in pazienti trattati con amlodipina. [Segnalazione delle reazioni avverse sospette](#). La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. **4.9 Sovradosaggio. Sintomi:** Non c'è esperienza di sovradosaggio di Bivis. I più probabili effetti di sovradosaggio da olmesartan medoxomil sono ipotensione e tachicardia; può manifestarsi bradicardia se avviene stimolazione parasimpatica (vagale). Il sovradosaggio di amlodipina può determinare probabilmente eccessiva vasodilatazione periferica con ipotensione marcata e possibile tachicardia riflessa. È stata riportata ipotensione sistemica marcata e potenzialmente prolungata fino alla comparsa di shock con esito fatale. **Trattamento:** Se l'assunzione è recente, va

considerata la lavanda gastrica. È stato dimostrato che, nei soggetti sani, la somministrazione di carbone attivo immediatamente o entro due ore dall'ingestione dell'amlopidina riduce sostanzialmente l'assorbimento dell'amlopidina. L'ipotensione clinicamente significativa, dovuta ad un sovradosaggio di Bivis richiede supporto attivo del sistema cardiovascolare, incluso attento monitoraggio della funzionalità cardiopolmonare, sollevamento delle estremità e controllo del volume circolatorio e dell'escrezione urinaria. Un vasocostrittore può essere di aiuto nel ripristinare il tono vascolare e la pressione arteriosa, purché non ci siano controindicazioni al suo uso. Il calcio gluconato per via endovenosa può essere utile per contrastare l'effetto di blocco dei canali del calcio. Poiché l'amlopidina ha un elevato legame alle proteine plasmatiche, la dialisi non dovrebbe essere di aiuto. La dializzabilità dell'olmesartan non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e calcioantagonisti, codice ATC: C09DB02. **Meccanismo d'azione.** Bivis è un'associazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, l'olmesartan medoxomil, ed un calcioantagonista, l'amlopidina besilato. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antiipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in grado maggiore rispetto a ciascun componente da solo. **Efficacia e sicurezza clinica. Bivis.** In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, con disegno fattoriale, della durata di 8 settimane, condotto in 1940 pazienti (71% caucasici e 29% non caucasici), il trattamento con tutti i dosaggi di Bivis ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica significativamente maggiore rispetto ai componenti in monoterapia. La variazione media della pressione arteriosa sistolica/diastolica era dose dipendente: -24/-14 mmHg (associazione 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (associazione 40 mg/5 mg) e -30/-19 mmHg (associazione 40 mg/10 mg). Bivis 40 mg/5 mg ha ridotto la pressione arteriosa sistolica/diastolica in posizione seduta di 2,5/1,7 mmHg aggiuntivi rispetto a Bivis 20 mg/5 mg. Similmente, Bivis 40 mg/10 mg ha ridotto la pressione arteriosa sistolica/diastolica in posizione seduta di 4,7/3,5 mmHg aggiuntivi rispetto a Bivis 40 mg/5 mg. La percentuale di pazienti che ha raggiunto l'obiettivo pressorio (<140/90 mmHg per i pazienti non diabetici e <130/80 mmHg per i pazienti diabetici) è stata del 42,5%; 51,0%; e 49,1%; rispettivamente per Bivis 20 mg/5 mg; 40 mg/5 mg e 40 mg/10 mg. La gran parte degli effetti antiipertensivi di Bivis venivano raggiunti generalmente entro le prime due settimane di terapia. Un secondo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato l'efficacia dell'aggiunta di amlopidina al trattamento in pazienti caucasici la cui pressione arteriosa era inadeguatamente controllata dopo otto settimane di trattamento con olmesartan medoxomil 20 mg in monoterapia. Nei pazienti che continuavano a ricevere solo l'olmesartan medoxomil da 20 mg, la pressione arteriosa sistolica/diastolica si riduceva di -10,6/-7,8 mmHg dopo altre otto settimane. L'aggiunta di amlopidina 5 mg per otto settimane determinava una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica di -16,2/-10,6 mmHg ($p=0.0006$). La proporzione dei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo pressorio (<140/90 mmHg per i non diabetici e <130/80 mmHg per i pazienti diabetici) era di 44,5% per l'associazione 20 mg/5 mg in confronto a 28,5% per olmesartan medoxomil in monoterapia (20 mg). Un ulteriore studio ha valutato l'aggiunta di differenti dosaggi di olmesartan medoxomil in pazienti caucasici la cui pressione arteriosa era inadeguatamente controllata dopo otto settimane di trattamento con amlopidina 5 mg in monoterapia. Nei pazienti che hanno continuato a ricevere solo amlopidina 5 mg, la pressione arteriosa sistolica/diastolica si riduceva di -9,9/-5,7 mmHg dopo ulteriori otto settimane. L'aggiunta di olmesartan medoxomil 20 mg determinava una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica di -15,3/-9,3 mmHg e l'aggiunta di olmesartan medoxomil 40 mg determinava una riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica di -16,7/-9,5 mmHg ($p<0.0001$). La proporzione dei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo pressorio (<140/90 mmHg per i non diabetici e <130/80 mmHg per i pazienti diabetici) è stata del 29,9% per il gruppo che continuava a ricevere amlopidina 5 mg da sola, del 53,5% per Bivis 20 mg/5 mg e del 50,5% per Bivis 40 mg/5 mg. Non sono disponibili dati ottenuti da studi randomizzati in pazienti ipertesi non controllati, che abbiano confrontato l'uso di una dose media di trattamento con l'associazione Bivis con il trattamento scalare crescente con amlopidina o olmesartan in monoterapia. I tre studi effettuati hanno confermato che l'effetto ipotensivo di Bivis una volta al giorno è stato mantenuto per tutte le 24 ore di intervallo tra le somministrazioni, con un rapporto valle-picco dal 71% all'82% per la pressione sistolica e diastolica e con l'efficacia nelle 24 ore confermata dal monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa. L'efficacia antiipertensiva di Bivis è stata simile indipendentemente dall'età e dal sesso, ed è stata simile in pazienti con o senza diabete. In due studi di estensione, non randomizzati, in aperto, è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia di Bivis 40 mg/5 mg dopo un anno nel 49-67% dei pazienti. **Olmesartan medoxomil (principio attivo di Bivis).** L'olmesartan medoxomil, uno dei principi attivi di Bivis è un antagonista selettivo del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II (tipo AT₁). L'olmesartan medoxomil è rapidamente convertito nel suo metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan. L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione. Gli effetti dell'angiotensina II comprendono vasocostrizione, stimolazione della sintesi e del rilascio dell'aldosterone, stimolazione cardiaca e riassorbimento renale del sodio. L'olmesartan blocca gli effetti vasocostrittori e aldosterone-secretori dell'angiotensina II, bloccando il suo legame al recettore AT₁ nei tessuti, compresa la muscolatura liscia vascolare e la ghiandola surrenale. L'azione dell'olmesartan è indipendente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo dell'olmesartan nei confronti del recettore dell'angiotensina II (AT₁) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una qualche diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone. Nei casi di ipertensione, l'olmesartan medoxomil determina una riduzione a lungo termine, dose-dipendente, della pressione arteriosa. Non sono riportati casi di ipotensione dopo la prima somministrazione, di tachifilassi nel corso di trattamenti prolungati o di ipertensione da rimbalzo all'interruzione improvvisa della terapia. La somministrazione di olmesartan medoxomil una volta al giorno in pazienti ipertesi assicura un'efficace e costante riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva. A parità di dosaggio complessivo, la monosomministrazione giornaliera ha prodotto diminuzioni simili della pressione arteriosa rispetto alla somministrazione del farmaco due volte al giorno. Con un trattamento continuato, la riduzione massima della pressione arteriosa viene raggiunta entro le 8 settimane successive all'inizio della terapia, sebbene una quota sostanziale dell'effetto di diminuzione della pressione arteriosa venga già osservata dopo 2 settimane di trattamento. Non sono al momento noti gli effetti dell'olmesartan sulla mortalità e sulla morbilità. Lo studio Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP), condotto in 4447 pazienti con diabete di tipo 2, normoalbuminuria e almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale, ha valutato se il trattamento con olmesartan potesse ritardare la comparsa di microalbuminuria. Durante il periodo mediano di follow-up di 3,2 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo più altri farmaci antiipertensivi esclusi ACE-inibitori o sartani. Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione del rischio in termini di aumento del tempo di comparsa di microalbuminuria (endpoint primario) a favore di olmesartan. Dopo aggiustamento per i valori di pressione arteriosa, tale riduzione del rischio non era più statisticamente significativa. L'8,2% (178 su 2160) dei pazienti del gruppo olmesartan e il 9,8% (210 su 2139) del gruppo placebo hanno manifestato la comparsa di microalbuminuria. Per quanto riguarda gli endpoint secondari, si sono verificati eventi cardiovascolari in 96 pazienti (4,3%) del gruppo olmesartan e in 94 pazienti (4,2%) del gruppo placebo. L'incidenza della mortalità cardiovascolare è stata superiore nel gruppo olmesartan rispetto al gruppo placebo (15 pazienti [0,7%] vs. 3 pazienti [0,1%]), nonostante valori simili per l'ictus non fatale (14 pazienti [0,6%] vs. 8 pazienti [0,4%]), l'infarto miocardico non fatale (17 pazienti [0,8%] vs. 26 pazienti [1,2%]) e la mortalità per cause non cardiovascolari (11 pazienti [0,5%] vs. 12 pazienti [0,5%]). La mortalità complessiva con olmesartan era numericamente superiore (26 pazienti [1,2%]) vs. 15 pazienti [0,7%]) a causa, principalmente, di un maggior numero di eventi cardiovascolari fatali. Lo studio Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) ha valutato gli effetti di olmesartan sugli eventi renali e cardiovascolari in 577 pazienti cinesi e giapponesi con diabete di tipo 2 e nefropatia conclamata. Durante il periodo mediano di follow-up di 3,1 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo più altri farmaci antiipertensivi compresi ACE-inibitori. L'endpoint composito primario (tempo al primo evento di raddoppio della creatinina sierica, nefropatia all'ultimo stadio, morte per tutte le cause) si è verificato in 116 pazienti nel gruppo olmesartan (41,1%) e in 129 pazienti del gruppo placebo (45,4%) (HR 0,97 [IC 95% 0,75-1,24]; $p=0,791$). L'endpoint secondario cardiovascolare composito si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan (14,2%) e in 53 pazienti trattati con placebo (18,7%). Tale endpoint cardiovascolare composito comprendeva morte cardiovascolare in 10 pazienti (3,5%) che ricevevano olmesartan verso 3 pazienti (1,1%) che ricevevano placebo, mortalità totale 19 (6,7%) verso 20 (7,0%), ictus non fatale 8 (2,8%) verso 11 (3,9%) e infarto miocardico non fatale 3 (1,1%) verso 7 (2,5%), rispettivamente. **Amlodipina (principio attivo di Bivis).** L'amlopidina, uno dei principi attivi di Bivis, è un antagonista dei canali del calcio che inibisce l'afflusso transmembrana degli ioni calcio, attraverso i canali potenziale-dipendenti di tipo L, nel cuore e nel muscolo liscio. Dati sperimentali indicano che l'amlopidina si lega ad entrambi i siti di legame, diidropiridinico e non diidropiridinico. L'amlopidina è relativamente selettiva verso i vasi, con un effetto maggiore sulle cellule muscolari lisce che su quelle cardiache. L'effetto antiipertensivo dell'amlopidina deriva da un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia arteriosa che comporta una riduzione delle resistenze periferiche e, quindi, della pressione arteriosa. Nei pazienti ipertesi, l'amlopidina determina una riduzione a lungo termine, dose-dipendente, della pressione arteriosa. Non sono riportati casi di ipotensione dopo la prima

somministrazione, di tachifilassi nel corso di trattamenti prolungati o di ipertensione da rimbalzo all'interruzione improvvisa della terapia. Dopo somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina una sensibile riduzione della pressione arteriosa in posizione supina, seduta ed ortostatica. L'uso cronico dell'amlodipina non è associato a variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli plasmatici di catecolamine. Nei pazienti ipertesi con funzionalità renale normale, dosi terapeutiche di amlodipina riducono la resistenza vascolare renale aumentando la velocità di filtrazione glomerulare ed il flusso plasmatico renale effettivo, senza variazioni della frazione di filtrazione o della proteinuria. Negli studi di emodinamica condotti in pazienti con insufficienza cardiaca e negli studi clinici basati su test di esercizio in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV, l'amlodipina non ha determinato alcun deterioramento clinico, sulla base della tolleranza all'esercizio, della frazione di eiezione ventricolare sinistra e di segni e sintomi clinici. Uno studio controllato con placebo (PRAISE) avente lo scopo di valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV, che ricevevano digossina, diuretici e ACE inibitori, ha dimostrato che l'amlodipina non determina un aumento del rischio di mortalità o del rischio combinato di mortalità e morbilità in pazienti con insufficienza cardiaca. In uno studio di follow-up, a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE-2) con l'amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV, senza sintomatologia clinica o reperti oggettivi suggestivi di malattia ischemica di base, in trattamento con dosi stabili di ACE inibitori, digitale e diuretici, l'amlodipina non ha avuto alcun effetto sulla mortalità cardiovascolare o totale. In questa stessa popolazione l'amlodipina è stata associata a aumento di segnalazioni di edema polmonare nonostante non ci fosse una differenza significativa nell'incidenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca in confronto al placebo. **Studio del trattamento di prevenzione degli attacchi cardiaci (ALLHAT).** Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità, chiamato Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie farmacologiche più nuove: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio-antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea, al clortalidone 12,5-25 mg, diuretico tiazidico, nell'ipertensione da lieve a moderata. Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età uguale o superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio aggiuntivo di coronaropatia, compresi: pregresso infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), colesterolo HDL < 35 mg/dL (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata all'elettrocardiogramma o all'ecocardiografia (20,9%), fumatore di sigarette (21,9%). L'end-point primario era composto da coronaropatia fatale o infarto del miocardio non fatale. Non c'è stata differenza significativa nell'end-point primario tra la terapia basata sull'amlodipina e sul clortalidone: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Fra gli end-point secondari, l'incidenza dello scompenso cardiaco (componente di un end-point combinato composito cardiovascolare) era significativamente più alta nel gruppo amlodipina confrontato con il gruppo clortalidone (10,2% vs. 7,7%, RR1,38 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non c'era differenza significativa per quanto riguarda la mortalità da tutte le cause tra il trattamento basato su amlodipina e quello basato su clortalidone (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20). **Altre informazioni:** Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Bivis.** In seguito ad assunzione orale di Bivis, le concentrazioni plasmatiche massime di olmesartan e amlodipina sono raggiunte, rispettivamente, dopo 1,5-2 ore e 6-8 ore. La velocità di assorbimento e la quota assorbita delle due sostanze attive di Bivis sono equivalenti alla velocità ed alla quota successive alla assunzione dei due componenti come compresse separate. Il cibo non influenza la biodisponibilità dell'olmesartan e amlodipina da Bivis. **Olmesartan medoxomil (principio attivo di Bivis). Assorbimento e distribuzione.** L'olmesartan medoxomil è un pro-farmaco rapidamente convertito in un metabolita farmacologicamente attivo, l'olmesartan, dalle esterasi nella mucosa intestinale e nella circolazione portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Non vi è traccia di olmesartan medoxomil intatto o della catena laterale medoxomil intatta nel plasma o negli escreti. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan, nella formulazione in compresse, è stata del 25,6%. Il picco medio di concentrazione plasmatica (C_{max}) di olmesartan viene raggiunto entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartan medoxomil; le concentrazioni plasmatiche di olmesartan aumentano in modo approssimativamente lineare all'aumentare della dose orale singola fino a circa 80 mg. La somministrazione di cibo ha effetti minimi sulla biodisponibilità dell'olmesartan e, pertanto, l'olmesartan medoxomil può essere somministrato a digiuno o a stomaco pieno. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica dell'olmesartan dipendenti dal sesso del paziente. L'olmesartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99,7%), ma la possibilità di interazioni clinicamente significative da spiazzamento del legame proteico tra olmesartan ed altri principi attivi ad elevato legame somministrati contemporaneamente, è bassa (come confermato dall'assenza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan medoxomil e warfarin). Il legame dell'olmesartan con le cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è basso (16-29 L). **Biotrasformazione ed eliminazione.** La clearance plasmatica totale dell'olmesartan è risultata pari a 1,3 L/h (CV, 19%), relativamente ridotta se confrontata al flusso epatico (ca. 90 L/h). Dopo assunzione orale di una singola dose di olmesartan medoxomil marcato con ^{14}C , il 10-16% della radioattività somministrata è stato eliminato con le urine (in gran parte entro le 24 ore successive alla somministrazione), mentre la restante radioattività è stata eliminata con le feci. In base a una biodisponibilità sistemica del 25,6%, si può calcolare che l'olmesartan assorbito venga eliminato per escrezione renale (per circa il 40%) e epatobiliare (per circa il 60%). Tutta la radioattività recuperata è stata identificata come olmesartan. Nessun altro metabolita significativo è stato identificato. Il circolo enteroepatico di olmesartan è minimo. Poiché una grande quantità di olmesartan è eliminata per via biliare, l'uso in pazienti con ostruzione biliare è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'emivita di eliminazione terminale dell'olmesartan varia tra 10 e 15 ore dopo somministrazioni ripetute per via orale. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo le prime somministrazioni e nessun ulteriore accumulo è stato rilevato dopo 14 giorni di somministrazioni ripetute. La clearance renale è stata di circa 0,5-0,7 L/h ed è risultata indipendente dalla dose. **Interazioni farmacologiche Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari.** La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil 40 mg e di colesevelam cloridrato 3750 mg in soggetti sani ha determinato riduzione del 28% della C_{max} e del 39% dell'AUC di olmesartan. Effetti minori, riduzione del 4% e del 15%, rispettivamente, della C_{max} e dell'AUC sono stati osservati quando olmesartan medoxomil era somministrato 4 ore prima del colesevelam cloridrato. L'emivita di eliminazione di olmesartan era ridotta del 50-52% indipendentemente dalla somministrazione concomitante o 4 ore prima del colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 4.5). **Amlodipina (principio attivo di Bivis). Assorbimento e distribuzione.** Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina viene ben assorbita, con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi in vitro hanno dimostrato che amlodipina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%. L'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di amlodipina. **Biotrasformazione ed eliminazione.** L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera. Amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in composti inattivi, il 10% viene eliminato con le urine come molecola base e il 60% in forma metabolizzata. **Olmesartan medoxomil e amlodipina (principi attivi di Bivis). Popolazioni speciali. Popolazione pediatrica (sotto i 18 anni di età):** Non sono disponibili dati farmacocinetici in pazienti pediatrici. **Anziani (65 anni o più):** Nei pazienti ipertesi, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata di circa il 35% negli anziani (tra i 65 e i 75 anni) e di circa il 44% nelle persone molto anziane (75 anni) rispetto a pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.2). Questo potrebbe essere correlato, almeno in parte, ad una riduzione media della funzionalità renale in questo gruppo di pazienti. Il regime posologico raccomandato negli anziani, tuttavia, è lo stesso, benché si debba osservare cautela nell'aumentare il dosaggio. Il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di picco dell'amlodipina è simile nei soggetti

giovani ed in quelli anziani. Negli anziani la clearance dell'amlodipina tende a ridursi con risultante aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. L'aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono stati come atteso per l'età del gruppo di pazienti coinvolto in questo studio (vedere paragrafo 4.4). **Alterata funzionalità renale:** Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa, rispetto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.4). L'amlodipina è ampiamente metabolizzata a metaboliti inattivi. Il 10% della sostanza è escreto immodificato nelle urine. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche dell' amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale. In questi pazienti, amlodipina può essere somministrata al dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile. **Alterata funzionalità epatica:** Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC dell'olmesartan sono risultati maggiori del 6% e del 65%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione libera di olmesartan a due ore dalla somministrazione è risultata 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con alterazione lieve della funzionalità epatica e 0,41% in quelli con alterazione moderata della funzionalità epatica. Dopo somministrazione orale ripetuta in pazienti con compromissione epatica moderata, i valori di AUC dell'olmesartan sono risultati maggiori ancora del 65% rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. I valori medi di C_{max} dell'olmesartan sono simili nei pazienti con compromissione epatica e nei soggetti sani. L'olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con alterazione severa della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4). Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con insufficienza epatica. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, la clearance dell'amlodipina è ridotta e l'emivita prolungata, determinando un aumento dei valori di AUC di circa il 40%-60% (vedere paragrafi 4.2, 4.4). **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Sulla base del profilo di tossicità non clinica di ciascuna sostanza, non sono previste esacerbazioni di tossicità dell'associazione, poiché le due sostanze agiscono su differenti bersagli: il rene per l'olmesartan medoxomil ed il cuore per l'amlodipina. In uno studio di tossicità a dose ripetuta dell'associazione olmesartan medoxomil/amlodipina per via orale per tre mesi nel ratto, sono state osservate le seguenti alterazioni: riduzione dei parametri correlati alla conta eritrocitaria e alterazioni renali, entrambe riferibili ad olmesartan; alterazioni intestinali (dilatazione del lume e ispessimento diffuso della mucosa dell'ileo e del colon) surrenali (ipertrofia delle cellule corticali glomerulari e vacuolizzazione delle cellule corticali fascicolari) e ipertrofia dei dotti della ghiandola mammaria, riferibili ad amlodipina. Tali alterazioni non aumentano la tossicità esistente e precedentemente riportata individualmente per i due principi attivi, né comportano nuova tossicità, e non sono stati osservati effetti tossicologicamente sinergici. **Olmesartan medoxomil (principio attivo di Bivis).** In studi di tossicità cronica nel ratto e nel cane, l'olmesartan medoxomil ha mostrato di possedere effetti simili agli altri antagonisti recettoriali AT₁ e agli ACE inibitori: aumento dell'urea plasmatica (BUN) e della creatinina; riduzione del peso cardiaco; riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito); indicazioni istologiche di danno renale (lesioni rigenerative dell'epitelio renale, ispessimento della membrana basale, dilatazione tubulare). Questi effetti avversi causati dalle azioni farmacologiche dell'olmesartan medoxomil sono stati osservati anche in studi preclinici con altri antagonisti recettoriali AT₁ e ACE inibitori e possono essere ridotti dalla simultanea somministrazione orale di cloruro di sodio. In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari del rene. Queste alterazioni, che sono un tipico effetto di classe degli ACE inibitori e degli antagonisti recettoriali AT₁, sembrano non avere rilevanza clinica. Come con altri antagonisti recettoriali AT₁, l'olmesartan medoxomil è stato visto aumentare l'incidenza delle rotture cromosomiche in colture cellulari in vitro. Nessun effetto rilevante è stato osservato in numerosi studi in vivo che hanno impiegato l'olmesartan medoxomil a dosi orali molto elevate, fino a 2000 mg/kg. I dati complessivi di un esaustivo programma di genotossicità suggeriscono che l'olmesartan molto difficilmente possa presentare effetti genotossici in condizioni di uso clinico. L'olmesartan medoxomil non ha mostrato carcinogenicità, né in uno studio di due anni nei ratti, né in due studi di carcinogenicità a sei mesi nei topi transgenici. Negli studi riproduttivi nel ratto, l'olmesartan medoxomil non ha influenzato la fertilità e non vi sono state evidenze di teratogenicità. In comune con gli altri antagonisti dell'angiotensina II, la sopravvivenza della prole era ridotta dopo esposizione ad olmesartan medoxomil ed è stata osservata dilatazione della pelvi renale dopo esposizione delle fattrici durante le fasi avanzate della gravidanza e l'allattamento. In comune con altri agenti antiipertensivi, l'olmesartan medoxomil è stato visto essere più tossico nelle coniglie gravide che nelle femmine di ratto gravide, tuttavia non vi erano indicazioni di effetti fetotossici. **Amlodipina (principio attivo di Bivis). 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 di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo*). 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 di testosterone e di ormone follicolo-stimolante nel plasma, così come diminuzioni di 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 collegati al farmaco né a livello genetico né cromosomico. *Calcolata su un paziente del peso di 50 kg. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Nucleo della compressa; Amido di mais pregelatinizzato; Cellulosa microcristallina silicificata (cellulosa microcristallina con diossido di silicio colloidale); Croscarmellose sodico; Magnesio stearato; Rivestimento; Alcool polivinilico; Macrogol 3350; Talco; Titanio diossido (E 171); Ferro (III) ossido giallo (E 172) (solo Bivis compresse rivestite con film 40 mg/5 mg e 40 mg/10mg); Ferro (III) ossido rosso (E 172) (solo Bivis compresse rivestite con film 40 mg/10 mg). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 5 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister di OPA/alluminio/PVC/alluminio. Le confezioni contengono 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10x28 o 10x30 compresse rivestite con film. Le confezioni con blister divisibile per dose unitaria contengono 10, 50 e 500 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** MENARINI INTERNATIONAL Operations Luxembourg S.A., Avenue de la Gare, L-1611 – Lussemburgo. **Concessionario per la vendita:** Laboratori Guidotti S.p.A. – Via Livornese 897, La Vettola - Pisa. **8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** BIVIS 20mg/5mg compresse rivestite con film: 14 compresse AIC n. 038947014; 28 compresse AIC n. 038947026; 30 compresse AIC n. 038947038; 56 compresse AIC n. 038947040; 90 compresse AIC n. 038947053; 98 compresse AIC n. 038947065; 10x28 compresse AIC n. 038947077; 10x30 compresse AIC n. 038947089; 10 compresse AIC n. 038947091; 50 compresse AIC n. 038947103; 500 compresse AIC n. 038947115; BIVIS 40mg/5mg compresse rivestite con film: 14 compresse AIC n. 038947127; 28 compresse AIC n. 038947139; 30 compresse AIC n. 038947141; 56 compresse AIC n. 038947154; 90 compresse AIC n. 038947166; 98 compresse AIC n. 038947178; 10x28 compresse AIC n. 038947180; 10x30 compresse AIC n. 038947192; 10 compresse AIC n. 038947204; 50 compresse AIC n. 038947216; 500 compresse AIC n. 038947228; BIVIS 40mg/10mg compresse rivestite con film: 14 compresse AIC n. 038947230; 28 compresse AIC n. 038947242; 30 compresse AIC n. 038947255; 56 compresse AIC n. 038947267; 90 compresse AIC n. 038947279; 98 compresse AIC n. 038947281; 10x28 compresse AIC n. 038947293; 10x30 compresse AIC n. 038947305; 10 compresse AIC n. 038947317; 50 compresse AIC n. 038947329; 500 compresse AIC n. 038947331. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data di prima autorizzazione: 28 aprile 2009. Data del rinnovo più recente: 12 luglio 2013. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO. Agosto 2018.**

T23392

IT-BIV-15-2020

Confezioni, prezzi e regime di dispensazione:**Bivis** 28 cpr 20/5 mg e 40/5 mg (Classe A) - Prezzo al pubblico effettivo: € 11,63.**Bivis** 28 cpr 40/10 mg (Classe A) - Prezzo al pubblico effettivo: € 12,50.

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)

