

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Dipper, 80 mg+12,5 mg, tabletki powlekane  
Co-Dipper, 160 mg+12,5 mg, tabletki powlekane  
Co-Dipper, 160 mg+25 mg, tabletki powlekane  
Co-Dipper, 320 mg+12,5 mg, tabletki powlekane  
Co-Dipper, 320 mg+25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Tabletki 80 mg+12,5 mg

Każda tabletkę zawiera 80 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Tabletki 160 mg+12,5 mg

Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Tabletki 160 mg+25 mg

Każda tabletkę zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazidu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Tabletki 320 mg+12,5 mg

Każda tabletkę zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazidu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Tabletki 320 mg+25 mg

Każda tabletkę zawiera 320 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazidu (*Hydrochlorothiazidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

#### Tabletki 80 mg+12,5 mg

Jasnopomarańczowa, owalna, lekko wypukła tabletkę powlekana z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „HGH” po jednej stronie i „CG” po drugiej stronie.

#### Tabletki 160 mg+12,5 mg

Ciennoczerwona, owalna, lekko wypukła tabletkę powlekana z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „HHH” po jednej stronie i „CG” po drugiej stronie.

#### Tabletki 160 mg+25 mg

Brązowo-pomarańczowa, owalna, lekko wypukła tabletkę powlekana z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „HXH” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

#### Tabletki 320 mg+12,5 mg

Różowa, owalna tabletkę powlekana ze skośną krawędzią, z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „NVR” po jednej stronie i „HIL” po drugiej stronie.

## Tabletki 320 mg+25 mg

Żółta, owalna tabletką powlekana ze skośną krawędzią, z nadrukowanym (wytłoczonym) symbolem „NVR” po jednej stronie i „CTI” po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Produkt Co-Dipper o ustalonej dawce jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazylem.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu Co-Dipper jest 1 tabletką raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie poszczególnych składników produktu. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia tętniczego i innych działań niepożądanych, w każdym przypadku należy stopniowo zwiększać dawkę poszczególnych składników leku złożonego stosując kolejną, większą dawkę.

Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane samym walsartanem lub hydrochlorotiazylem, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na terapię produktem złożonym o ustalonej dawce. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników leku złożonego.

Po rozpoczęciu leczenia oraz w przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli ciśnienia tętniczego, należy dokonać oceny reakcji klinicznej pacjenta na produkt Co-Dipper. Dawkę produktu leczniczego można zwiększyć do maksymalnych wartości dawki obu jego składników (320 mg+25 mg).

Istotne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie uzyskuje się u większości pacjentów w ciągu 4 tygodni leczenia. Jednak, u niektórych pacjentów konieczne może być leczenie trwające 4 do 8 tygodni, co należy brać pod uwagę podczas zwiększania dawki.

Jeśli po 8 tygodniach leczenia produktem Co-Dipper (320 mg+25 mg) nie obserwuje się istotnej dodatkowej korzyści, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR)  $\geq 30$  ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Ze względu na obecność hydrochlorotiazylu stosowanie produktu Co-Dipper jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 30$  ml/min) i bezmoczem (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg (patrz punkt 4.4). Dostosowanie u nich dawki hydrochlorotiazylu nie jest konieczne. Ze względu na obecność walsartanu stosowanie produktu Co-Dipper u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub marskością wątroby i zastojem żółci jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie walsartanu z hydrochlorotiazylem nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

### Sposób podawania

Produkt Co-Dipper można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając wodą.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby i zastój żółci.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patrz punkty 4.5 i 5.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

#### *Walsartan*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub z innymi lekami, które mogą zwiększyć stężenie potasu (m.in. z heparyną). Należy kontrolować stężenie potasu.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazylem, opisywano występowanie hipokaliemii. Zaleca się częste kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazylem, wiąże się z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, zwiększają wydalanie magnezu w moczu, co może prowadzić do hipomagnezemii. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych zmniejsza się wydalanie wapnia, które może spowodować hiperkalcemię.

Podobnie, jak u każdego pacjenta otrzymującego leki moczopędne, należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy.

### Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, należy obserwować, czy nie występują u nich objawy kliniczne zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej.

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. na skutek przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, w rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem Co-Dipper może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Niedobory te należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym.

### Pacjenci z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami związanymi z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od czynności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE wiązało się z wystąpieniem skąpomoczu i (lub) postępującą azotemią, a w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Kontrola stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. Nie ustalono

bezpieczeństwa stosowania produktu Co-Dipper u pacjentów z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca. Nie można wykluczyć, że ze względu na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron również stosowanie produktu Co-Dipper może powodować zaburzenia czynności nerek. Produktu złożonego nie należy stosować w tej grupie pacjentów.

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

Walsartanu z hydrochlorotiazylem nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki ze względu na możliwość zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie należy leczyć produktem Co-Dipper ze względu na brak aktywności układu renina-angiotensyna.

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub z kardiomiopatią przerostową zawężającą (ang. HOCM - hypertrophic obstructive cardiomyopathy).

#### Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wskaźnikiem GFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (patrz punkt 4.2). Jeśli produkt Co-Dipper stosowany jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

#### Przeszczepienie nerki

Obecnie brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu Co-Dipper u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci produkt Co-Dipper należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż niewielkie zaburzenia równowagi wodnej i elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

#### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował już wcześniej po zastosowaniu innych leków, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie produktu Co-Dipper należy natychmiast przerwać i nigdy już nie stosować u niego walsartanu z hydrochlorotiazylem (patrz punkt 4.8).

#### Toczeń rumieniowaty układowy

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazylu, opisywano przypadki zaostrzenia lub ujawnienia tocznia rumieniowatego układowego.

#### Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyl, mogą zmieniać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów oraz kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia przez nerki i powodować przemijające, niewielkie zwiększenie jego stężenia w surowicy, bez jawnych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed wykonaniem testów czynnościowych przytarczyc.

### Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli w trakcie leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie terapii. Jeśli powtórne podanie leku moczopędnego zostanie uznane za konieczne, zaleca się ochronę obszarów skóry narażonych na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu z grupy AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### Uwagi ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej nadwrażliwość na inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd są częstsze u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową.

### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należy nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka, występujące zwykle w okresie od kilku godzin do tygodni po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym postępowaniem jest możliwie szybkie odstawienie hydrochlorotiazidu. Jeśli ciśnienie w gałce ocznej pozostaje nieopanowane, może być konieczne rozważenie pilnej interwencji medycznej lub chirurgicznej. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może być uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych

skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Toptelmi HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje związane zarówno z walsartanem, jak i hydrochlorotiazydem

##### Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

##### *Lit*

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz jego toksyczności. Ponieważ tiazydowe leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, zastosowanie walsartanu z hydrochlorotiazydem może dodatkowo zwiększyć ryzyko jego działania toksycznego.. Jeśli jednoczesne stosowanie obu leków jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

##### Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

##### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Walsartan z hydrochlorotiazydem może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (tj. guanetydyna, metylodopa, leki rozszerzające naczynia krwionośne, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny, leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanału wapniowego i inhibitory wychwyty zwrotnego dopaminy).

##### *Aminy zwiększające ciśnienie krwi (np. noradrenalina, adrenalina):*

Możliwe zmniejszenie reakcji na aminy presyjne. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest pewne i niewystarczające, aby wykluczyć ich stosowanie.

##### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g/dobę) i niewybiórcze NLPZ*

NLPZ mogą osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie zarówno antagonistów angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu. Ponadto jednoczesne stosowanie walsartanu z hydrochlorotiazydem i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz hiperkalemii. Dlatego na początku leczenia zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, a także odpowiednie nawodnienie pacjenta.

#### Interakcje związane z walsartanem

##### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez antagonistów receptora angiotensyny, inhibitory ACE lub aliskiren

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkalemia i zaburzenia czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

### Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

*Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas oraz inne substancje, które mogą zwiększyć stężenie potasu*

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walsartanu i produktu leczniczego, wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

### *Transportery*

Dane uzyskane *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem dla transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 oraz kanalikowego transportera MRP2 w wątrobie. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (tj. ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera kanalikowego (tj. rytonawir) może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan. Należy odpowiednio kontrolować stan pacjenta na początku lub po zakończeniu skojarzonego stosowania z tymi lekami.

### Brak interakcji

W badaniach interakcji walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną i glibenklamidem. Digoksyna i indometacyna mogą wykazywać interakcje z hydrochlorotiazidem zawartym w produkcie leczniczym (patrz interakcje związane z hydrochlorotiazidem).

### Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazynu

#### Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

##### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Działanie hydrochlorotiazynu zmniejszające stężenie potasu w krwi mogą nasilać jednocześnie stosowane leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G, kwas salicylowy i jego pochodne.

Jeśli wymienione leki mają być zastosowane z produktem złożonym, zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyn, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu (patrz punkt 4.4).

##### *Produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes*

Ze względu na ryzyko hipokaliemii, hydrochlorotiazyn należy stosować ostrożnie, jeśli jednocześnie podawane są produkty lecznicze, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*, zwłaszcza leki przeciwartmicyczne klasy Ia i III oraz niektóre leki przeciwpsychotyczne.

##### *Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy*

Działanie leków moczopędnych zmniejszające stężenie sodu w krwi mogą nasilać jednocześnie stosowane leki, takie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego ich stosowania.

##### *Glikozydy naparstnicy*

Hipokaliemia lub hipomagnezemia, jako działania niepożądane wywołane stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych mogą sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca spowodowanych przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

##### *Sole wapnia i witamina D*

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazynu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilać zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych i soli wapnia może spowodować u predysponowanych pacjentów (np. z nadczynnością tarczycy, chorobą nowotworową lub stanami, w rozwoju których uczestniczy witamina D) wystąpienie hiperkalcemii w wyniku zwiększenia wchłaniania zwrotnego wapnia w kanalikach nerkowych.

##### *Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)*

Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez czynnościową niewydolność nerek, która może wystąpić po zastosowaniu hydrochlorotiazydu.

#### *Leki beta-adrenolityczne oraz diazoksyd*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać hiperglikemizujące działanie diazoksydu.

#### *Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfipirazon i allopuryinol)*

Może być konieczne dostosowanie dawki produktów zwiększających wydalanie kwasu moczowego, gdyż hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

#### *Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze wpływające na motorykę przewodu pokarmowego*

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych na skutek osłabienia motoryki przewodu pokarmowego i wolniejszego opróżniania żołądka. Odwrotnie, przewiduje się, że leki o działaniu prokinetycznym (takie jak cyzapryd) mogą zmniejszyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.

#### *Amantadyna*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych amantadyny.

#### *Żywice jonowymiennie*

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych (w tym hydrochlorotiazydu), co może spowodować subterapeutyczne ich działanie. Jednak podawanie hydrochlorotiazydu co najmniej 4 godziny przed podaniem żywicy lub 4 do 6 godzin po jej podaniu powinno zminimalizować tę interakcję.

#### *Leki cytotoksyczne*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać nerkowe wydalanie cytotoksycznych produktów leczniczych (tj. cyklofosfamid, metotreksat) i nasilać ich działanie mielosupresyjne.

#### *Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)*

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak pochodne kurary.

#### *Cyklosporyna*

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii oraz dny moczanowej.

#### *Alkohol, barbiturany i leki nasenne*

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami, które również zmniejszają ciśnienie tętnicze (np. przez zmniejszenie aktywności układu współczulnego OUN lub bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia) może nasilić niedociśnienie ortostatyczne.

#### *Metylodopa*

Istnieją pojedyncze doniesienia na temat niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących jednocześnie metylo dopę i hydrochlorotiazyd.

#### *Jodowe środki kontrastujące*

W przypadku odwodnienia na skutek stosowania leków moczopędnych istnieje zwiększone ryzyko



ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek jodowych środków kontrastujących. Przed ich podaniem należy nawodnić pacjenta.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

###### *Walsartan*

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, ale podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3. Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

###### *Hydrochlorotiazyd*

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w okresie ciąży, zwłaszcza w jej pierwszym trymestrze, jest ograniczone, a badania na zwierzętach niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Mechanizm działania farmakologicznego hydrochlorotiazydu sprawia, że lek stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać płodowo-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu i noworodka m.in. żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

##### Karmienie piersią

Brak dostępnych informacji na temat stosowania walsartanu w okresie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się stosowania produktu Co-Dipper w okresie karmienia piersią. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu walsartanu lub hydrochlorotiazydu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu walsartanu z hydrochlorotiazydem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas wykonywania takich czynności należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub znużenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane opisywane w trakcie badań klinicznych i w badaniach diagnostycznych, a także pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu i przedstawione niżej zgodnie

z klasyfikacją układów i narządów, występowały częściej po podaniu walsartanu z hydrochlorotiazylem niż po podaniu placebo. Podczas leczenia walsartanem z hydrochlorotiazylem mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się ze stosowaniem każdego ze składników produktu złożonego osobno, a których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości (występujące najczęściej jako pierwsze), stosując następujące definicje: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

*Tabela 1. Częstość działań niepożądanych walsartanu z hydrochlorotiazylem*

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często	Odwodnienie
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo rzadko	Zawroty głowy
Niezbyt często	Parestezje
Częstość nieznana	Omdlenie
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Szumy uszne
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Kaszel
Częstość nieznana	Niekardiogeny obrzęk płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo rzadko	Biegunka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Niezbyt często	Bóle mięśni
Bardzo rzadko	Bóle stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, neutropenia

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych składników produktu leczniczego

Działania niepożądane opisywane uprzednio w związku ze stosowaniem poszczególnych składników produktu złożonego mogą być działaniami niepożądanymi produktu Co-Dipper, nawet jeśli nie były obserwowane w przebiegu badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

*Tabela 2. Częstość działań niepożądanych walsartanu*

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	Inne reakcje nadwrażliwości/alergiczne, w tym choroba posurowicza

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Ból brzucha
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznana	Niewydolność nerek

*Tabela 3. Częstość działań niepożądanych hydrochlorotiazydu*

Hydrochlorotiazyd był szeroko stosowany przez wiele lat, często w większych dawkach niż zawarte w produkcie Co-Dipper. Wymienione działania niepożądane opisywano u pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, w monoterapii:

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko	Małopłytkowość, czasami z płamicą
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego
Częstość nieznana	Niedokrwistość aplastyczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Hipokaliemia, zwiększone stężenie lipidów we krwi (głównie po zastosowaniu większych dawek)
Często	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia
Rzadko	Hiperkalcemia, hiperglikemia, glukozuria i pogorszenie cukrzycowego statusu metabolicznego
Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Rzadko	Depresja, zaburzenia snu
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Rzadko	Ból głowy, zawroty głowy, parestezje
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko	Zaburzenia widzenia
Częstość nieznana	Ostra jaskra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo rzadko	Niewydolność oddechowa, w tym zapalenie i obrzęk płuc Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Utrata łaknienia, lekkie nudności i wymioty
Rzadko	Zaparcie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, biegunka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki

<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Rzadko	Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczką
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Pokrzywka i inne postaci wysypki
Rzadko	Nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń powodujące martwicę i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, skórne reakcje przypominające tocznię rumieniowatą, wznowa skórnej postaci tocznia rumieniowatego
Częstość nieznana	Rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Częstość nieznana	Gorączka, astenia
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Częstość nieznana	Skurcz mięśni
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często	Impotencja
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Częstość nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)*

\* Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, a to z kolei może prowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto po przedawkowaniu hydrochlorotiazydu mogą wystąpić następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia gospodarki elektrolitowej związane z zaburzeniami czynności serca i skurczami mięśni.

### Leczenie

Postępowanie lecznicze zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów.

Najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć na plecach i szybko wyrównać niedobór soli i objętość krwi krążącej.

W przeciwieństwie od hydrochlorotiazydu, walsartanu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy ze względu na silne wiązanie z białkami osocza.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia antagonistów angiotensyny II z lekami moczopędnymi.  
Walsartan w połączeniu z lekami moczopędnymi.

Kod ATC: C09DA03

#### Walsartan + hydrochlorotiazyd

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znacząco większe zmniejszenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (14,9/11,3 mmHg) obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (80 mg+12,5 mg) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg+12,5 mg (60%) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (25%) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (27%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym walsartanem w dawce 80 mg, znacząco większe zmniejszenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd 80 mg+12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) w porównaniu do walsartanu w dawce 80 mg (3,9/5,1 mmHg) i walsartanu w dawce 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg+12,5 mg (51%) w porównaniu z walsartanem w dawce 80 mg (36%) i walsartanem w dawce 160 mg (37%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloczynnikowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównującym różne kombinacje dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem do poszczególnych składników produktu złożonego, znacząco większe zmniejszenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (16,5/11,8 mmHg) obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (80 mg+12,5 mg) w porównaniu do placebo (1,9/4,1 mmHg), a także do hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) oraz walsartanu w dawce 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg+12,5 mg (64%) w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazydem (41%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego (12,4/7,5 mmHg) obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (160 mg+12,5 mg) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie tętnicze <140/90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mmHg, lub ciśnienia rozkurczowego o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg+12,5 mg (50%) w porównaniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (25%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym samym walsartanem w dawce 160 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano zarówno po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan

i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg+25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i w dawce 160 mg+12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) w porównaniu do walsartanu w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnica w zmniejszeniu ciśnienia tętniczego między produktem złożonym w dawce 160 mg+25 mg a 160 mg+12,5 mg również uzyskała istotność statystyczną. Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg+25 mg (68%) i 160 mg+12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloczynnikowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównującym różne kombinacje dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem do poszczególnych składników produktu złożonego, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg+12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i w dawce 160 mg+25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu do placebo (1,9/4,1 mmHg), a także do stosowanego w monoterapii hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) oraz walsartanu w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 160 mg+25 mg (81%) i w dawce 160 mg+12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i monoterapią: hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (54%) oraz walsartanem w dawce 160 mg (59%).

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanym walsartanem w dawce 320 mg, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano zarówno po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 320 mg+25 mg (15,4/10,4 mmHg), jak i w dawce 320 mg+12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu do walsartanu w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Różnica w zmniejszeniu ciśnienia tętniczego między produktem złożonym w dawce 320 mg+25 mg a 320 mg+12,5 mg również uzyskała istotność statystyczną. Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg+25 mg (75%) i 320 mg+12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (53%).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, wieloczynnikowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównującym różne kombinacje dawek walsartanu z hydrochlorotiazydem do poszczególnych składników produktu złożonego, znacząco większe obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po zastosowaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 320 mg+12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) i w dawce 320 mg+25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu do placebo (7,0/5,9 mmHg), a także do stosowanego w monoterapii hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) oraz walsartanu w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź (ciśnienie rozkurczowe <90 mmHg lub zmniejszenie o co najmniej 10 mmHg) na leczenie walsartanem z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg+25 mg (85%) i w dawce 320 mg+12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i monoterapią: hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (66%) oraz walsartanem w dawce 320 mg (69%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem, stwierdzono zależne od dawki zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie to występowało częściej u pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg niż w dawce 12,5 mg. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu zmniejszające stężenie potasu było osłabione przez oszczędzające potas działanie walsartanu.

Nie jest obecnie znany korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania epidemiologiczne

wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z tych przyczyn.

### Walsartan

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu przez walsartan receptora AT<sub>1</sub> może pobudzać niezablokowany receptor AT<sub>2</sub>, co wydaje się równoważyć działanie receptora AT<sub>1</sub>. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT<sub>1</sub> i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>. Nie wiadomo, czy walsartan blokuje lub wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi lub kanałami jonowymi o znanej istotnej roli w regulacji układu krążenia.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (znanej również jako kininaza II), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Walsartan nie wpływa na konwertazę angiotensyny i nie nasila działania bradykininy lub substancji P. Z tego względu wywoływanie kaszlu przez antagonistów angiotensyny II jest mało prawdopodobne. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennej mniejsza ( $P < 0,05$ ) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% vs. 7,9%). W badaniu klinicznym u pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych osób otrzymujących walsartan i u 19,0% otrzymujących tiazydowe leki moczopędne w porównaniu z 68,5% osób leczonych inhibitorem ACE ( $p < 0,05$ ).

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna. U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się w ciągu 4 do 6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia ostatniej dawki. Podczas wielokrotnego podawania maksymalne zmniejszenie ciśnienia po podaniu dowolnej dawki uzyskuje się na ogół w ciągu 2 do 4 tygodni i utrzymuje się ono w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem powoduje znaczące, dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

Nagłe odstawienie walsartanu nie wiązało się z wystąpieniem nadciśnienia „z odbicia” lub innymi działaniami niepożądanymi.

Wykazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią walsartan zmniejsza wydalanie nerkowe albuminy. Badanie MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniało wpływ walsartanu (w dawkach od 80 do 160 mg/dobę) na nerkowe wydalanie albuminy (ang. urinary albumin excretion – UAE) w porównaniu z amlodypiną (w dawkach od 5 do 10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym oraz prawidłową czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi  $< 120$  µmol/l). Po 24 tygodniach wartość UAE zmniejszyła się w grupie otrzymującej walsartan o 42% ( $p < 0,001$ ) (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) w grupie otrzymującej amlodypinę, mimo podobnego stopnia zmniejszenia ciśnienia tętniczego w obu badanych grupach. Ponadto badanie DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) oceniało skuteczność walsartanu w zmniejszeniu wartości UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze = 150/88 mmHg) i cukrzycą typu 2, albuminurią (średnio 102 µg/min; 20-700 µg/min) i prawidłową czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy 80 µmol/l). Pacjentów przydzielono losowo do jednej z 3 grup otrzymujących przez 30 tygodni walsartan w dawce, odpowiednio, 160 mg, 320 mg i 640 mg na dobę. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu, która zmniejsza nerkowe wydalanie albuminy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach leczenia procentowa zmiana wartości UAE była znacząco zmniejszona w stosunku do wartości początkowych - o 36% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 160 mg (95%CI: 22 do 47%) i o 44% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Wysznuło wniosek, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 walsartan w dawce od 160 mg do 320 mg powoduje klinicznie istotne zmniejszenie wartości UAE.

### Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania te nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub oboma chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

### Hydrochlorotiazyd

Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, stanowiący główne miejsce wiązania dla tiazydowych leków moczopędnych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , prawdopodobnie przez mechanizm konkurencji o miejsca  $\text{Cl}^-$ , co wpływa na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów. Działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równych ilościach, zaś działanie pośrednie jest działaniem moczopędnym i zmniejszającym objętość osocza. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza, zwiększenia wydzielania aldosteronu i zwiększenia wydalania potasu w moczu i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc, podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż obserwowane podczas monoterapii hydrochlorotiazylem.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Walsartan + hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazydu zmniejsza się o około 30%, jeśli podawany jest razem z walsartanem. Jednoczesne podanie hydrochlorotiazydu nie wpływa znacząco na kinetykę walsartanu. Obserwowana interakcja nie ma wpływu na skojarzone stosowanie walsartanu i hydrochlorotiazydu, gdyż w kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe produktu złożonego, które było większe niż uzyskiwane po podaniu każdego ze składników osobno lub po podaniu placebo.

### Walsartan

#### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 do 4 godzin. Średnia całkowita biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, chociaż po upływie 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu pacjentów, którzy przyjęli lek po posiłku oraz pacjentów, którzy przyjęli lek na czczo, było zbliżone. Ponieważ zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy klinicznie istotne zmniejszenie działania leczniczego, walsartan można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

#### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym walsartanu po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie ulega rozległej dystrybucji do tkanek. Walsartan wiąże się silnie z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminą.

#### *Metabolizm*

Walsartan nie podlega znaczącemu metabolizmowi, gdyż zaledwie 20% podanej dawki wykrywane jest w postaci metabolitów. W osoczu wykryto obecność hydroksymetabolitu w małych stężeniach (mniej niż 10% wartości AUC dla walsartanu). Metabolit ten nie jest aktywny farmakologicznie.

#### *Wydalenie*

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Wydalany jest głównie w postaci niezmienionej poprzez żółć z kałem (około 83% dawki) i drogą nerkową w moczu (około 13% dawki). Po podaniu dożylnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/godzinę, a klirens nerkowy 0,62 l/godzinę (co stanowi około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### Hydrochlorotiazyd

#### *Wchłanianie*

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko ( $t_{max}$  wynosi około 2 godzin). Zwiększenie średniej wartości pola pod krzywą AUC przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawek w zakresie terapeutycznym. Pokarm w niewielkim stopniu (jeśli w ogóle) wpływa na wchłanianie hydrochlorotiazydu. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

#### *Dystrybucja*

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4 do 8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd wiąże się w krążeniu z białkami surowicy (40-70%), głównie z albuminą. Ponadto hydrochlorotiazyd kumuluje się w erytrocytach w ilości około 3 razy większej niż w osoczu.

#### *Eliminacja*

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej. Usuwany jest z osocza z końcowym okresem półtrwania wynoszącym średnio od 6 do 15 godzin. Kinetyka hydrochlorotiazydu nie zmienia się po podaniu wielokrotnym, a przy dawkowaniu raz na dobę

kumulacja jest minimalna. Ponad 95% wchłoniętej dawki hydrochlorotiazydu wydalane jest w postaci niezmięnionej w moczu. Klirens nerkowy tworzą bierne przesączanie oraz czynne wydzielanie do kanalika nerkowego.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednak nie miało to jakiegokolwiek znaczenia klinicznego.

Ograniczona ilość danych sugeruje zmniejszony klirens ustrojowy hydrochlorotiazydu u osób w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z przesączaniem kłębuszkowym od 30 do 70 ml/min, leczonych zalecaną dawką produktu Co-Dipper, zmiana dawki nie jest konieczna.

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) i u pacjentów poddawanych dializie. Walsartan jest w dużym stopniu związany z białkami osocza i nie może być usunięty metodą dializy, podczas gdy hydrochlorotiazyd można tą metodą usunąć.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek średnie maksymalne stężenia w osoczu i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone, a szybkość wydalania w moczu zmniejszona. U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zwiększenie 8-krotne. Stosowanie hydrochlorotiazydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W badaniu farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi (n=6) do umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na walsartan była prawie dwukrotnie większa niż u osób zdrowych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroby wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Potencjalną toksyczność podanego doustnie produktu złożonego, zawierającego walsartan z hydrochlorotiazydem oceniano w badaniach trwających do 6 miesięcy u szczurów i marmozet (małp szerokonosych). Nie stwierdzono żadnych działań, które wykluczałyby stosowanie produktu u ludzi w dawkach leczniczych.

W badaniach toksyczności przewlekłej przyczyną zmian obserwowanych po podaniu produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd jest najprawdopodobniej walsartan. W badaniach tych narządem docelowym były nerki, a reakcja była bardziej wyraźna u marmozet niż u szczurów. Podanie produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (30 mg/kg mc./dobę walsartanu + 9 mg/kg mc./dobę hydrochlorotiazydu u szczurów i 10 mg/kg mc./dobę walsartanu + 3 mg/kg mc./dobę hydrochlorotiazydu u marmozet) powodowało uszkodzenie nerek (nefropatia z naciekami bazofili w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia w osoczu mocznika i kreatyniny oraz potasu w surowicy, zwiększenie objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu), prawdopodobnie na skutek zmian hemodynamiki w nerkach. Dawki podawane szczurom odpowiadały, odpowiednio, 0,9- i 3,5-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi (ang. maximum recommended human dose - MRHD) dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te były 0,3 i 1,2 raza większe od MRHD. Obliczenia te zakładają dawkę doustną walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę

u pacjenta o masie ciała 60 kg.

Duże dawki produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd (100 mg+31 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 30 mg+9 mg/kg mc./dobę u marmozet) zmniejszyły parametry czerwonekrwinkowe (liczbę krwinek czerwonych, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu). Dawki podawane szczurom odpowiadały, odpowiednio, 3- i 12-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U marmozet dawki te były 0,9 i 3,5 raza większe od MRHD. Obliczenia te zakładają dawkę doustną walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg.

U marmozet obserwowano uszkodzenie błony śluzowej żołądka po zastosowaniu produktu w dawce 30+9 mg/kg mc./dobę. Produkt złożony powodował również hiperplazję tętniczek aferentnych w nerkach (po zastosowaniu dawek 600+188 mg/kg mc./dobę u szczurów i 30+9 mg/kg mc./dobę u marmozet). Dawki podawane marmozetom odpowiadały, odpowiednio, 0,9- i 3,5-krotnej maksymalnej zalecanej dla ludzi dawce walsartanu i hydrochlorotiazydu w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. U szczurów dawki te były 18 i 73 razy większe od MRHD. Odpowiada to dawce doustnej walsartanu 320 mg/dobę w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg.

Wydaje się, że opisane wyżej działania są skutkiem działania farmakologicznego dużych dawek walsartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występują również podczas stosowania inhibitorów ACE. Wydaje się również, że opisane zjawiska nie mają znaczenia dla stosowania walsartanu w dawkach leczniczych u ludzi.

Nie badano działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, gdyż nie ma dowodów na interakcję pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak w badaniach prowadzonych oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu i nie wykazano działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego.

U szczurów podawanie walsartanu w dawkach toksycznych dla matek (600 mg/kg mc./dobę) w ostatnich dniach ciąży i w okresie laktacji powodowało mniejszą przeżywalność, mniejszą masę ciała i opóźniony rozwój (oddzielenie małżowin usznych i otwarcie przewodu słuchowego) potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) były około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (obliczenia zakładały dawkę doustną 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki uzyskano po podaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd, szczurom i królikom. W badaniach dotyczących rozwoju embrionalnego i płodowego u szczurów i królików (segment II) po podaniu produktu złożonego, zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd nie wykazano działania teratogennego, jednak obserwowano działanie toksyczne dla płodów związane z działaniem toksycznym dla matek.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

#### Tabletki 80 mg+12,5 mg

*Otoczka*  
Hypromeloza  
Makrogol 8000  
Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tabletki 160 mg+12,5 mg

*Otoczka*

Hypromeloza  
Makrogol 8000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tabletki 160 mg+25 mg

*Otoczka*

Hypromeloza  
Makrogol 4000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tabletki 320 mg+12,5 mg

*Otoczka*

Hypromeloza  
Makrogol 4000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tabletki 320 mg+25 mg

*Otoczka*

Hypromeloza  
Makrogol 4000

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

*Tabletki 80 mg+12,5 mg, 160 mg+12,5 mg, 160 mg+25 mg*

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

*Tabletki 320 mg+12,5 mg, 320 mg+25 mg*

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Wielkość opakowań:

Jedno opakowanie zawiera 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tabletki 80 mg+12,5 mg	Pozwolenie nr 17655
Tabletki 160 mg+12,5 mg	Pozwolenie nr 17656
Tabletki 160 mg+25 mg	Pozwolenie nr 17657
Tabletki 320 mg+12,5 mg	Pozwolenie nr 17658
Tabletki 320 mg+25 mg	Pozwolenie nr 17659

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.12.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.01.2017 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17.03.22 r.

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dipper-Mono, 160 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Szaropomarańczowa, owalna, lekko wypukła tabletki powlekana o przybliżonych wymiarach 14,2 mm x 5,7 mm, z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczonym symbolem „DX” po jednej stronie linii i symbolem „DX” po jej drugiej stronie, a także symbolem „NVR” na drugiej stronie tabletki.

Linia podziału na tabletkie ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

##### Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

Leczenie dorosłych pacjentów w stabilnym stanie klinicznym z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory serca po świeżo przebyłym (od 12 godzin do 10 dni) zawale mięśnia sercowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

##### Niewydolność serca

Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, gdy inhibitory ACE nie są tolerowane lub jako terapia dodana do inhibitorów ACE u pacjentów nietolerujących leków beta-adrenolitycznych, gdy nie można zastosować leków z grupy antagonistów receptorów dla mineralokortykosteroidów (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa produktu Dipper-Mono wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe występuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, ale maksymalne działanie uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. U niektórych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.

Produkt Dipper-Mono można również podawać z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty

4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Dodanie leku moczopędnego (takiego jak hydrochlorotiazyd) dodatkowo obniża ciśnienie tętnicze u tych pacjentów.

#### Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym leczenie można rozpocząć już po 12 godzinach od zawału mięśnia sercowego. Po zastosowaniu dawki początkowej 20 mg dwa razy na dobę dawkę walsartanu należy zwiększać przez kilka następnych tygodni do 40 mg, 80 mg i 160 mg, podawanych dwa razy na dobę.

Maksymalna docelowa dawka wynosi 160 mg dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się uzyskanie dawki 80 mg dwa razy na dobę w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia, a docelowej dawki maksymalnej (160 mg dwa razy na dobę) w ciągu trzech miesięcy, zależnie od tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Walsartan można stosować u pacjentów otrzymujących inne leki stosowane po przebyłym zawale mięśnia sercowego, takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki beta-adrenolityczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjenta po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek.

#### Niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa produktu Dipper-Mono wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać w odstępach co najmniej dwóch tygodni do 80 mg i 160 mg, podawanych dwa razy na dobę, aż do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. Należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanych leków moczopędnych. Maksymalna dawka dobową stosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych.

Walsartan można podawać razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, lecz nie zaleca się jednoczesnego stosowania walsartanu z inhibitorem ACE i lekiem beta-adrenolitycznym lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek.

#### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

##### Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki dla pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna.

##### Zaburzenia czynności nerek

U dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny  $>10$  ml/min dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie walsartanu i aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $GFR <60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patrz punkt 4.3.

##### Cukrzyca

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie walsartanu i aliskirenu u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

##### Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Dipper-Mono jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową i u pacjentów z zastojem żółci (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastojem żółci dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg.

## Dzieci i młodzież

### Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży

#### *Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat*

Dawka początkowa dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 35 kg wynosi 40 mg raz na dobę, a o masie ciała 35 kg lub większej wynosi 80 mg raz na dobę. Dawkę produktu leczniczego należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego. Maksymalne dawki produktu leczniczego oceniane w badaniach klinicznych podano w poniższej tabeli.

W badaniach nie oceniano dawek większych od wymienionych, dlatego nie są one zalecane.

Masa ciała	Maksymalna dawka oceniana w badaniach klinicznych
≥18 kg do <35 kg	80 mg
≥35 kg do <80 kg	160 mg
≥80 kg do ≤160 kg	320 mg

#### *Dzieci w wieku poniżej 6 lat*

Dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dipper-Mono u dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie wiekowej. Dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny większym niż 30 ml/min nie jest konieczne. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby

Podobnie jak u pacjentów dorosłych, stosowanie produktu Dipper-Mono jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby i u pacjentów z zastojem żółci (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Dawka walsartanu dla tych pacjentów nie powinna być większa niż 80 mg.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży z niewydolnością serca i po świeżym zawale mięśnia sercowego

Nie zaleca się stosowania produktu Dipper-Mono w leczeniu niewydolności serca lub świeżego zawału mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### Sposób podawania

Dipper-Mono można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby i zastój żółci.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu Dipper-Mono z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patrz punkty 4.4 i 4.5.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Hiperkaliemia

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli zawierającymi potas lub z innymi lekami, które mogą



zwiększyć stężenie potasu (m.in. z heparyną). Należy kontrolować stężenie potasu.

#### Zaburzenia czynności nerek

Dotąd brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów poddawanych dializie, dlatego walsartan należy stosować u nich ostrożnie. Modyfikacja dawki dla dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (w tym walsartanu) lub inhibitorów ACE z aliskirenem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patrz punkty 4.3 i 4.5.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Dipper-Mono należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. na skutek przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, w rzadkich przypadkach na początku leczenia walsartanem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Niedobory te należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia produktem Dipper-Mono, na przykład zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Dipper-Mono u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Krótkotrwałe podawanie walsartanu 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach oraz nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednak inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek u pacjentów leczonych walsartanem.

#### Przeszczepienie nerki

Obecnie brak doświadczenia dotyczącego bezpiecznego stosowania walsartanu u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni walsartanem, gdyż mają oni niską aktywność układu renina-angiotensyna.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub zastawki dwudzielnej, lub z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu z grupy AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego

Jednoczesne stosowanie kaptoprylu i walsartanu nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści, natomiast zwiększyło ryzyko działań niepożądanych w porównaniu do monoterapii każdym z tych leków (patrz punkty 4.2 i 5.1). Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania walsartanu z inhibitorem ACE. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ocena stanu pacjentów po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek

(patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego często powoduje niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, lecz przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawy niedociśnienia nie jest zwykle konieczne pod warunkiem przestrzegania zaleconego dawkowania (patrz punkt 4.2).

#### Niewydolność serca

Jednoczesne stosowanie produktu Dipper-Mono z inhibitorem ACE może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). U pacjentów z niewydolnością serca jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego i walsartanu nie wykazało żadnej klinicznej korzyści (patrz punkt 5.1). Takie leczenie skojarzone wyraźnie zwiększa ryzyko działań niepożądanych i dlatego nie jest zalecane. Nie zaleca się również terapii potrójnej z zastosowaniem inhibitora ACE, antagonisty receptora dla mineralokortykosteroidów i walsartanu. Stosowanie takiego połączenia powinien nadzorować specjalista, a podczas leczenia należy często i dokładnie kontrolować czynność nerek, stężenie elektrolitów i ciśnienie tętnicze.

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca często powoduje niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, ale przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawy niedociśnienia nie jest zwykle konieczne pod warunkiem przestrzegania zaleconego dawkowania (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny powodowało oligurię i (lub) postępującą azotemię, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolność nerek i (lub) zgon pacjenta. Walsartan jest antagonistą angiotensyny II, dlatego nie można wykluczyć, że stosowanie produktu Dipper-Mono może spowodować zaburzenia czynności nerek. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

#### Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z nich obrzęk naczynioruchowy występował już wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie produktu Dipper-Mono należy natychmiast przerwać i nigdy już nie stosować u niego walsartanu (patrz punkt 4.8).

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowiedziano, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i osłabienia czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny  $<30$  ml/min i pacjentów poddawanych dializie, dlatego stosowanie walsartanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. Modyfikacja dawki dla dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny  $> 30$  ml/min nie jest

konieczna (patrz punkty 4.2 i 5.2). Podczas leczenia walsartanem należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany u pacjentów z innymi zaburzeniami (gorączka, odwodnienie), które mogą upośledzać czynność nerek. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (w tym walsartanu) lub inhibitorów ACE z aliskirenem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patrz punkty 4.3 i 4.5.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Podobnie jak u dorosłych, stosowanie produktu Dipper-Mono jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z zastojem żółci (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania walsartanu u dzieci i młodzieży z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Dawka walsartanu dla tych pacjentów nie powinna być większa niż 80 mg.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez antagonistów receptora angiotensyny, inhibitory ACE lub aliskiren*

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i osłabiona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora angiotensyny (w tym walsartanu) z innymi lekami blokującymi układ RAA, takimi jak inhibitory ACE lub aliskiren (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny (w tym walsartanu) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny z aliskirenem u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jest przeciwwskazane, patrz punkt 4.3.

#### Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

##### *Lit*

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (w tym walsartanu) opisywano odwracalne zwiększenie w surowicy stężenia litu oraz jego toksyczności. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy. Istnieje przypuszczenie, że stosowanie również leku moczopędnego może dodatkowo zwiększyć ryzyko toksycznego działania litu.

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli zawierające potas oraz inne substancje, które mogą zwiększyć stężenie potasu*

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walsartanu i produktu leczniczego, wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g/dobę i niewybiórcze NLPZ*

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz hiperkaliemii. Dlatego na początku leczenia zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, a także odpowiednie nawodnienie pacjenta.

#### *Transportery*

Dane uzyskane *in vitro* wskazują, że walsartan jest substratem dla transportera wychwytu

wątrobowego OATP1B1/OATP1B3 oraz kanalikowego transportera MRP2 w wątrobie. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwyty (tj. ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera kanalikowego (tj. rytonawir) może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan. Należy odpowiednio kontrolować stan pacjenta na początku lub po zakończeniu skojarzonego stosowania z tymi produktami leczniczymi.

#### *Inne*

W badaniach interakcji walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z żadną z wymienionych substancji: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazidem, amlodypiną i glibenklamidem.

#### *Dzieci i młodzież*

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, gdzie często współistnieją zaburzenia czynności nerek, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i innych substancji hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron ze względu na możliwość zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3. Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

### Karmienie piersią

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu walsartanu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się przyjmowania produktu Dipper-Mono, a preferowane jest stosowanie produktów o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

### Płodność

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta jest 6-krotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub znużenia.

#### 4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość działań niepożądanych była porównywalna z grupą placebo i zgodna z farmakologicznym działaniem walsartanu. Częstość działań niepożądanych nie miała związku z dawką lub czasem trwania leczenia, a także z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

Działania niepożądane opisywane w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu i w badaniach laboratoryjnych wymieniono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości (najczęstsze jako pierwsze), stosując następujące definicje: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), włącznie z pojedynczymi przypadkami. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Żadnym działaniom niepożądanym opisywanym po wprowadzeniu produktu do obrotu i w badaniach laboratoryjnych nie można było przypisać częstości występowania, dlatego zaliczono je do kategorii „częstość nieznana”.

##### ▪ Nadciśnienie tętnicze

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Częstość nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Ból brzucha
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Częstość nieznana	Bóle mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Częstość nieznana	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często	Uczucie zmęczenia

### Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą (oba z dodatkową fazą rozszerzoną) i w jednym otwartym badaniu. W badaniach uczestniczyło 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat z przewlekłą chorobą nerek lub bez niej, spośród których 560 otrzymywało walsartan. Poza pojedynczymi zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego (takimi jak ból brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotami głowy, nie stwierdzono istotnych różnic pod względem rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych między profilem bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do mniej niż 18 lat, a wcześniej notowanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Przeprowadzono łączną analizę danych uzyskanych od 560 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 17 lat), którzy otrzymywali walsartan w monoterapii [n=483] lub skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe obejmujące walsartan [n=77]. Spośród tych pacjentów 85 (15,2%) miało przewlekłą chorobą nerek (początkowa wartość GFR <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Łącznie 45 (8%) pacjentów przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych. Działania niepożądane wystąpiły u 111 (19,8%) pacjentów; najczęściej notowano bóle głowy (5,4%), zawroty głowy (2,3%) i hiperkaliemię (2,3%). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były hiperkaliemia (12,9%), bóle głowy (7,1%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (5,9%) i niedociśnienie tętnicze (4,7%), a u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek były to bóle głowy (5,1%) i zawroty głowy (2,7%). Działania niepożądane obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących walsartan w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi niż u otrzymujących walsartan w monoterapii.

Ocena funkcji neuropsychicznych oraz rozwoju dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat nie wykazała, aby trwające do jednego roku leczenie walsartanem miało ogólnie niekorzystny, istotny klinicznie wpływ.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą u 90 dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat, kontynuowanym jako roczne przedłużone badanie otwarte, odnotowano dwa zgony i pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz. Zdarzenia te wystąpiły w populacji pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem walsartanu. W drugim badaniu, do którego włączono losowo 75 dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat, nie odnotowano żadnych przypadków znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz ani zgonów związanych z leczeniem walsartanem.

Hiperkaliemia występowała częściej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z przewlekłą chorobą nerek.

Profil bezpieczeństwa stwierdzany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Może to mieć związek z podstawową chorobą pacjenta. Niżej wymieniono działania niepożądane, które występowały u dorosłych pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca.

- Stan po zawale mięśnia sercowego i (lub) niewydolność serca (badane wyłącznie u dorosłych)

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Częstość nieznana	Małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyst często	Hiperkaliemia
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	

Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy przy zmianie położenia ciała
Niezbyt często	Omdlenie, ból głowy
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Niewydolność serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
Częstość nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	Kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Nudności, biegunka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Częstość nieznana	Pęcherzowe zapalenie skóry, wysypka, świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Częstość nieznana	Bóle mięśniowe
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często	Oslabienie, uczucie zmęczenia

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Przedawkowanie walsartanu może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, z możliwością zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

### Leczenie

Postępowanie lecznicze zależy od czasu zażycia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów. Najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć na plecach i wyrównać objętość krwi krążącej.

Usunięcie walsartanu z organizmu metodą hemodializy jest mało prawdopodobne.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II.  
Kod ATC: C09CA03

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu przez walsartan receptora AT<sub>1</sub> może pobudzać niezablokowany receptor AT<sub>2</sub>, co wydaje się równoważyć działanie receptora AT<sub>1</sub>. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT<sub>1</sub> i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>. Nie wiadomo, czy walsartan blokuje lub wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi lub kanałami jonowymi o znanej, istotnej roli w regulacji układu krążenia. Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (znanej również jako kininaza II), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Walsartan nie wpływa na konwertazę angiotensyny i nie nasila działania bradykininy lub substancji P. Z tego względu wywoływanie kaszlu przez antagonistów angiotensyny II jest mało prawdopodobne. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennej mniejsza ( $p < 0,05$ ) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% vs. 7,9%). W badaniu klinicznym u pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych osób otrzymujących walsartan i u 19,0% otrzymujących tiazydowe leki moczopędne w porównaniu z 68,5% osób leczonych inhibitorem ACE ( $p < 0,05$ ).

#### Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym walsartan powodował zmniejszenie ciśnienia bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe po doustnym podaniu pojedynczej dawki występuje w ciągu 2 godzin, a największe obniżenie ciśnienia krwi uzyskuje się w ciągu 4 do 6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od podania leku. Po podaniu dawek wielokrotnych działanie przeciwnadciśnieniowe staje się znaczące w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. Działanie to utrzymuje się w trakcie długotrwałego leczenia. Istotne, dodatkowe zmniejszenie ciśnienia krwi uzyskuje się dodając do schematu leczenia hydrochlorotiazyd.

Nagle odstawienie walsartanu nie wiązało się z nadciśnieniem „z odbicia” lub wystąpieniem innych zdarzeń niepożądanych.

Wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin w moczu (ang. UAE - urinary albumin excretion) po podaniu walsartanu (80-160 mg raz na dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg raz na dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym krwi oraz zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi  $< 120$  µmol/l). Po 24 tygodniach wartość UAE zmniejszyła się ( $p < 0,001$ ) o 42% (-24,2 µg/min; 95%CI: -40,4 do -19,1) w grupie otrzymującej walsartan i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) u pacjentów otrzymujących amlodypinę, mimo że zmniejszenie ciśnienia tętniczego w obu grupach było podobne.

W badaniu DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) badano skuteczność walsartanu w zmniejszaniu wartości UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (150/88 mmHg) i cukrzycą typu 2 oraz albuminurią (średnio 102 µg/min; zakres 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy 80 µmol/l). Pacjentów przydzielono losowo do jednej z 3 grup otrzymującej przez 30 tygodni walsartan (w dawce, odpowiednio, 160 mg, 320 mg i 640 mg raz na dobę). Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu, która zmniejszałaby albuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach leczenia wartość UAE była znacząco zmniejszona w stosunku do wartości początkowej: o 36% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 160 mg (95%CI: 22 do 47%) i o 44% w grupie otrzymującej dawkę 320 mg (95%CI: 31 do 54%). Wnioskiem z badania było stwierdzenie, że walsartan w dawce 160-320 mg znacząco klinicznie zmniejsza albuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.



### Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego

Badanie VALIANT (ang. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym u 14 703 pacjentów z ostrym zawalem mięśnia sercowego i z objawami przedmiotowymi, podmiotowymi lub radiologicznymi zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającej się frakcją wyrzutową serca  $\leq 40\%$  w wentrykulografii radioizotopowej lub  $\leq 35\%$  w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). W czasie od 12 godzin do 10 dni od wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej walsartan, grupy otrzymującej kaptopryl lub grupy otrzymującej walsartan w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia zgonu niezależnie od jego przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności niezależnej od przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Odsetek zgonów niezależnie od przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan 19,9%, kaptopryl 19,5% i walsartan + kaptopryl 19,3%). Skojarzone leczenie walsartanem i kaptoprylem nie dostarczyło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do samego kaptoprylu. Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do umieralności niezależnej od przyczyny między walsartanem a kaptoprylem w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego lub choroby podstawowej. Walsartan skutecznie wydłużał też czas przeżycia i zmniejszał umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, częstość powtórzonego zawału mięśnia sercowego, przywróconej czynności serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończony zgonem (drugorzędowy złożony punkt końcowy).

Profil bezpieczeństwa walsartanu był zgodny z przebiegiem klinicznym leczenia pacjentów z powodu niedawno przeżytego zawału serca.

W odniesieniu do czynności nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, 4,8% pacjentów leczonych walsartanem z kaptoprylem i u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Przerwanie leczenia na skutek zaburzeń czynności nerek różnego rodzaju miało miejsce u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, 1,3% pacjentów leczonych walsartanem z kaptoprylem i u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. Ocena czynności nerek powinna stanowić element oceny stanu pacjentów po przeżytym zawale mięśnia sercowego. Nie było różnic w umieralności ze wszystkich przyczyn, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz chorobowości, gdy leki beta-adrenolityczne podawano w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, z samym walsartanem lub samym kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych beta-adrenolitykiem, co potwierdza znane korzyści ze stosowania beta-adrenolityków w tej populacji.

### Niewydolność serca

Badanie Val-HeFT (ang. Valsartan Heart Failure Trial) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym, porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca klasy II wg NYHA (62%), klasy III (36%) i klasy IV (2%), otrzymujących standardowe leczenie, z frakcją wyrzutową lewej komory  $< 40\%$  i wskaźnikiem wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup>. Podstawowe leczenie obejmowało inhibitory ACE (93%), leki moczopędne (86%), digoksynę (67%) i leki beta-adrenolityczne (36%). Średni okres obserwacji wyniósł blisko dwa lata. Średnia dobową dawką walsartanu w tym badaniu wynosiła 254 mg. Badanie miało dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: śmiertelność ogólną (czas przeżycia) oraz umieralność i chorobowość związaną z niewydolnością serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego), zdefiniowaną jako zgon, nagły zgon z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub dożylnie podawanie leków inotropowych albo rozszerzających naczynia, przez co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.

Śmiertelność ogólna była podobna (różnica nieznamienne) w grupie walsartanu (19,7%) i w grupie placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% vs. 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone inhibitorem ACE, beta-adrenolitykiem i walsartanem.

W podgrupie pacjentów, którzy nie otrzymywali inhibitora ACE (n=366) korzyści w odniesieniu do chorobowości były największe. W tej podgrupie śmiertelność ogólna była znacząco zmniejszona (o 33%) w grupie otrzymującej walsartan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (95% CI: -6% do 58%) (17,3% w grupie walsartanu vs. 27,1% w grupie placebo), a umieralność i chorobowość łącznie były

niższe o 44% (24,9% w grupie walsartanu vs. 42,5% w grupie placebo).

U pacjentów otrzymujących inhibitor ACE bez beta-adrenolityku śmiertelność ogólna była podobna (różnica nieznamienna) w grupie walsartan (21,8%) i grupie placebo (22,5%). Łączne ryzyko umieralności i chorobowości były znacząco zmniejszone o 18,3% (95% CI: 8% do 28%) w grupie walsartanu w porównaniu z placebo (31,0% vs. 36,3%).

W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów leczonych walsartanem stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, uczucie zmęczenia, obrzęki i trzeszczenia u podstawy płuc, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza niż w grupie placebo, co wykazała zmiana w punktacji wg Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life w stosunku do wartości początkowej. W punkcie końcowym badania frakcja wyrzutowa u pacjentów leczonych walsartanem była znacząco zwiększona, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory znacząco zmniejszony w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

### *Dzieci i młodzież*

#### Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i w jednym badaniu otwartym u 711 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do mniej niż 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat. Najczęstszymi współistniejącymi chorobami, które mogły przyczynić się do rozwoju nadciśnienia tętniczego u dzieci włączonych do tych badań, były zaburzenia nerek i układu moczowego oraz otyłość.

#### Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku 6 lat lub starszych

W badaniu klinicznym z udziałem 261 pediatrycznych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce dobowej 10, 40 lub 80 mg (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała  $\geq 35$  kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce dobowej 20, 80 lub 160 mg (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec dwutygodniowego okresu leczenia walsartan zmniejszał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki. Ogólnie, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego wobec wartości wyjściowych o, odpowiednio, 8, 10 i 12 mmHg. Pacjentów ponownie przydzielono losowo albo do grupy, która w dalszym ciągu otrzymywała tę samą dawkę walsartanu, albo do grupy otrzymującej tym razem placebo. U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu, najmniejsze wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o -4 i -7 mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najmniejsze skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie placebo. Ogólnie, zależne od dawki przeciwnadciśnieniowe działanie walsartanu było spójne we wszystkich zróżnicowanych demograficznie podgrupach.

W innym badaniu klinicznym z udziałem 300 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 18 lat, pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 12 tygodni tabletki walsartanu lub enalaprylu. Dzieci o masie ciała między  $\geq 18$  kg a <35 kg otrzymywały 80 mg walsartanu lub 10 mg enalaprylu; dzieci o masie ciała od  $\geq 35$  kg do <80 kg otrzymywały 160 mg walsartanu lub 20 mg enalaprylu, a dzieciom o masie ciała  $\geq 80$  kg podawano 320 mg walsartanu lub 40 mg enalaprylu. Zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne u pacjentów otrzymujących walsartan i u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartość  $p < 0,0001$  w badaniu równoważności). Podobne wyniki obserwowano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

W trzecim, otwartym badaniu klinicznym obejmującym 150 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 6 do 17 lat), pacjentom spełniających warunki badania (ciśnienie skurczowe uwzględniające wiek, płeć i wzrost równe lub przekraczające 95. centyl) podawano przez 18 miesięcy walsartan w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i tolerancji. Spośród

150 uczestników badania, u 41 stosowano również inne leczenie przeciwnadciśnieniowe. Dawkę początkową i podtrzymującą ustalano na podstawie masy ciała pacjenta. Pacjenci z masą ciała >18 do <35 kg, ≥35 do <80 kg i ≥80 do <160 kg otrzymywali, odpowiednio, 40 mg, 80 mg i 160 mg, a po tygodniu dawki te zwiększano odpowiednio do 80 mg, 160 mg i 320 mg. Połowa pacjentów włączonych do badania (50%, n=75) miała przewlekłą chorobę nerek, z czego u 29,3% (44) była to choroba w stadium 2. (GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub stadium 3. (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Średnie zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego wyniosło 14,9 mmHg u wszystkich pacjentów (ciśnienie wyjściowe 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ciśnienie wyjściowe 131,9 mmHg) i 11,5 mmHg u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (ciśnienie wyjściowe 135,1 mmHg). Odsetek pacjentów, u których uzyskano kontrolę ogólnego ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie <95. centyla), był nieco większy w grupie z przewlekłą chorobą nerek (79,5%) niż u pacjentów bez przewlekłej choroby nerek (72,2%).

#### Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat

Dwa badania kliniczne przeprowadzono u dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat (odpowiednio 90 i 75 uczestników). Do badań nie włączono dzieci poniżej 1 roku. W pierwszym badaniu skuteczność walsartanu porównywano z placebo, jednak nie udało się wykazać zależności reakcji na leczenie od dawki. W drugim badaniu walsartan w większych dawkach powodował większe obniżenie ciśnienia tętniczego, jednak zależność reakcji na leczenie od dawki nie osiągnęła znamienności statystycznej, a różnica między grupą otrzymującą walsartan a grupą przyjmującą placebo nie była istotna. Ze względu na te niezgodności stosowanie walsartanu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.8).

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań z walsartanem we wszystkich podgrupach pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego. Patrz punkt 4.2, informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub oboma chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Walsartan podany sam doustnie w postaci tabletek osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 do 4 godzin, a w postaci roztworu w ciągu 1 do 2 godzin. Średnia całkowita biodostępność po podaniu tabletek i roztworu wynosi, odpowiednio, 23% i 39%. Pokarm zmniejsza ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, jednak po upływie około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu pacjentów, którzy przyjęli lek po posiłku oraz pacjentów, którzy przyjęli lek na czczo, było zbliżone. Zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy klinicznie istotne osłabienie działania leczniczego, dlatego walsartan można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym walsartanu po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie ulega rozległej dystrybucji do tkanek. Walsartan wiąże się silnie z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminą.

### Metabolizm

Walsartan nie podlega znaczącemu metabolizmowi, gdyż zaledwie 20% podanej dawki wykrywane jest w postaci metabolitów. W osoczu wykryto obecność hydroksymetabolitu w małych stężeniach (mniej niż 10% wartości AUC dla walsartanu). Metabolit ten nie jest aktywny farmakologicznie.

### Wydalanie

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Wydalany jest głównie w postaci niezmienionej poprzez żółć z kałem (około 83% dawki) i drogą nerkową w moczu (około 13% dawki). Po podaniu dożylnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/godzinę, a klirens nerkowy 0,62 l/godzinę (co stanowi około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### U pacjentów z niewydolnością serca:

Średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia i okres półtrwania walsartanu w fazie eliminacji u pacjentów z niewydolnością serca są podobne do wartości obserwowanych u zdrowych ochotników. Wartości AUC i  $C_{max}$  dla walsartanu zwiększają się prawie proporcjonalnie do zwiększającej się dawki w klinicznym zakresie dawkowania (od 40 mg do 160 mg dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi około 1,7. Pozorny klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/godzinę. Wiek nie wpływa na wartość klirensu u pacjentów z niewydolnością serca.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednak nie miało to jakiegokolwiek znaczenia klinicznego.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy stanowi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie obserwowano korelacji między czynnością nerek a ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Modyfikacja dawki dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $> 10$  ml/min) nie jest zatem konieczna. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, walsartan należy stosować u tych pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 4.4). Walsartan jest w dużym stopniu związany z białkami osocza, dlatego usunięcie go metodą dializy jest mało prawdopodobne.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Około 70% wchłoniętej dawki wydalane jest w żółci, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie podlega istotnemu metabolizmowi. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych

zaburzeniami czynności wątroby obserwowano podwojenie wartości AUC w porównaniu do osób zdrowych. Nie stwierdzono jednak żadnej zależności pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem upośledzenia czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania produktu Dipper-Mono u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniu z udziałem 26 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 do 16 lat), otrzymujących pojedynczą dawkę zawiesiny walsartanu (średnio od 0,9 do 2 mg/kg mc., maksymalnie 80 mg), klirens walsartanu (l/h/kg) był porównywalny w całym zakresie wieku od 1 do 16 lat i był podobny do klirensu u dorosłych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w tej samej postaci.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie pacjentów. Modyfikacja dawki dla dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny >30 ml/min nie jest konieczna. Podczas leczenia walsartanem należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi. U szczurów podawanie walsartanu w dawkach toksycznych dla matek (600 mg/kg mc./dobę) w ostatnich dniach ciąży i w okresie laktacji powodowało mniejszą przeżywalność, mniejszą masę ciała i opóźniony rozwój (oddzielenie małżowin usznych i otwarcie przewodu słuchowego) potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) były około 18 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (Odpowiada to dawce doustnej 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stosowanie dużych dawek walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowało u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilii u samców). Dawki podawane szczurom (od 200 do 600 mg/kg mc.) są około 6- i 18-krotnie większe niż maksymalna dawka zalecana u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (Odpowiada to dawce doustnej 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg). U małych szerokonosych podanie zbliżonych dawek wywoływało podobne, choć cięższe zmiany, zwłaszcza w nerkach, gdzie zmiany doprowadziły do nefropatii, ze zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny. U obydwu gatunków zwierząt obserwowano również rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany były spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza u małych szerokonosych. Wydaje się, że rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma żadnego znaczenia u ludzi w przypadku stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych.

#### Dzieci i młodzież

Codziennie doustne podawanie nowonarodzonego lub młodym szczurom (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) walsartanu w dawce wynoszącej zaledwie 1 mg/kg mc./dobę (co stanowi około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki dla dzieci i młodzieży, 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) spowodowało trwałe, nieodwracalne uszkodzenie nerek. Wyżej wymienione działania stanowią przewidywane nasilenie działań farmakologicznych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora 1 angiotensyny II; działania te obserwuje się podczas leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36. tygodniem ciąży u ludzi, a sporadycznie może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki walsartanu do 70. dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). U ludzi czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia, dlatego nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane niekliniczne nie budzą

zastrzeżeń w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci starszych niż 1 rok.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 8000

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PVDC

Blister z folii PVC/PE/PVDC

Blister z folii PA/Aluminium/PVC

Wszystkie blistry są powleczone folią aluminiową zabezpieczoną na gorąco lakierem (winył/akryl).

Wielkość opakowań:

Jedno opakowanie zawiera 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 17786

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.01.2011 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.10.2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.04.2022 r.

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dipperam, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane  
Dipperam, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane  
Dipperam, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Dipperam, 5 mg + 80 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezylanu i 80 mg walsartanu (*Valsartanum*).

#### Dipperam, 5 mg + 160 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezylanu i 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).

#### Dipperam, 10 mg + 160 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezylanu i 160 mg walsartanu (*Valsartanum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

#### Dipperam, 5 mg + 80 mg

Ciemnożółte, okrągłe tabletki powlekane o skośnych brzegach, z oznaczeniem „NVR” na jednej stronie i „NV” na drugiej stronie. Przybliżony rozmiar: średnica 8,2 mm.

#### Dipperam, 5 mg + 160 mg

Ciemnożółte, owalne tabletki powlekane o skośnych brzegach, z oznaczeniem „NVR” na jednej stronie i „ECE” na drugiej stronie. Przybliżony rozmiar: 14,2 mm (długość) x 5,7 mm (szerokość).

#### Dipperam, 10 mg + 160 mg

Jasnożółte, owalne tabletki powlekane o skośnych brzegach, z oznaczeniem „NVR” na jednej stronie i „UIC” na drugiej stronie. Przybliżony rozmiar: 14,2 mm (długość) x 5,7 mm (szerokość).

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy Dipperam jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Dipperam to 1 tabletki na dobę.



Produkt leczniczy Dipperam o mocy 5 mg + 80 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 80 mg.

Produkt leczniczy Dipperam o mocy 5 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 5 mg lub walsartanem w dawce 160 mg.

Produkt leczniczy Dipperam o mocy 10 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce 10 mg lub walsartanem w dawce 160 mg albo podczas stosowania produktu Dipperam o mocy 5 mg + 160 mg.

Produkt leczniczy Dipperam można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Przed zmianą leczenia na stosowanie produktu złożonego, zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i walsartanu). Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego.

Dla wygody pacjentów przyjmujących oddzielnie walsartan i amlodypinę w tabletkach lub kapsułkach, można zastosować u nich produkt leczniczy Dipperam zawierający te same dawki składników.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wskazane jest kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Stosowanie produktu leczniczego Dipperam u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Dipperam u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentom z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.1), u których rozważa się zmianę leczenia na stosowanie amlodypiny lub produktu leczniczego Dipperam, należy podawać najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika produktu złożonego.

#### *Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsze)*

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Osobom w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.1), u których rozważa się zmianę leczenia na stosowanie amlodypiny lub produktu leczniczego Dipperam, należy podawać najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika produktu złożonego.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Dipperam u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Dipperam należy popić odpowiednią ilością wody.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub zastój żółci.
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), patrz punkty 4.5 i 5.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa zawężająca i zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Jeśli kontynuacja stosowania AIIRA nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie AIIRA i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W badaniach kontrolowanych placebo znaczne niedociśnienie tętnicze obserwowano u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem, leczonych produktem złożonym zawierającym amlodypinę i walsartan. U pacjentów z pobudzeniem układu renina-angiotensyna (takich jak pacjenci odwodnieni i (lub) z niedoborem sodu, otrzymujący duże dawki leków moczopędnych), którzy otrzymują AIIRA, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Zaleca się wyrównanie tych niedoborów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Dipperam lub ścisły nadzór medyczny na początku leczenia.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Dipperam wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i, jeśli to konieczne, podać fizjologiczny roztwór sodu chlorku w infuzji dożylniej. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

#### Hiperkaliemia

Należy zachować ostrożność oraz często kontrolować stężenie potasu podczas jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie potasu (heparyny itp.).

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkt leczniczy Dipperam należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej albo ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki ze względu na możliwość zwiększenia stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

#### Przeszczepienie nerki

Brak dotychczas doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania amlodypiny z walsartanem u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone. Nie

ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt leczniczy Dipperam pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami drożności dróg żółciowych.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie jest konieczna modyfikacja dawkowania produktu leczniczego Dipperam. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Nie należy stosować antagonisty angiotensyny II, walsartanu, u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, ponieważ na czynność układu renina-angiotensyna u tych pacjentów ma wpływ choroba podstawowa.

#### Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy wystąpił wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Dipperam i nigdy nie stosować go ponownie.

#### Niewydolność serca/ stan po zawale mięśnia sercowego

U osób podatnych mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek na skutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny powodowało oligurię i (lub) postępującą azotemię, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolność nerek i (lub) zgon pacjenta. Podobne skutki obserwowano w odniesieniu do walsartanu. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po przeżytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), dotyczącym stosowania amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA o etiologii innej niż niedokrwienność, w grupie otrzymującej amlodypinę częściej obserwowano obrzęk płuc, chociaż nie stwierdzono istotnych różnic w częstości zaostrzenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów wapnia, w tym amlodypiny, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub zastawki aorty (poza zwężeniem dużego stopnia, co stanowi przeciwwskazanie).

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nie badano stosowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan w żadnej innej grupie pacjentów, poza pacjentami z nadciśnieniem.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Interakcje dotyczące produktu złożonego

Nie przeprowadzono badań interakcji produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan z innymi produktami leczniczymi.

##### Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

###### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) i inne produkty lecznicze o właściwościach hipotensyjnych (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego) mogą nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie złożonego produktu leczniczego.

##### Interakcje związane z amlodypiną

###### Jednoczesne stosowanie niezalecane

###### *Grejpfrut lub sok grejpfrutowy*

Nie należy przyjmować amlodypiny jednocześnie z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów możliwe jest zwiększenie jej biodostępności z nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

###### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

###### *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie, w tym znaczne, narażenia na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna kontrola stanu klinicznego pacjenta i dostosowanie dawki.

###### *Induktory CYP3A4 (leki przeciwdrgawkowe [np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon], ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego)*

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

###### *Symwastatyna*

Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie narażenia na symwastatynę o 77% w porównaniu z monoterapią symwastatyną. U pacjentów otrzymujących amlodypinę dawkę symwastatyny należy zmniejszyć do 20 mg na dobę.

###### *Dantrolen (w infuzji)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci, związane z hiperkaliemią migotanie komór i zapaść krążeniową. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia (takich jak amlodypina) pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą i podczas leczenia hipertermii złośliwej.

### Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

#### *Inne*

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny, warfaryny lub cyklosporyny.

### Interakcje związane z walsartanem

#### Jednoczesne stosowanie niezalecane

##### *Lit*

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (w tym walsartanu) opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Dlatego podczas takiego leczenia skojarzonego zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy. Jeśli podawany jest również lek moczopędny, Dipperam może dodatkowo zwiększyć ryzyko toksycznego działania litu .

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu*

Jeżeli jednocześnie z walsartanem stosowany jest produkt leczniczy wpływający na stężenie potasu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

##### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (w dawce >3 g/dobę) i niewybiórcze NLPZ*

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek na początku leczenia oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.

#### *Inhibitory transporterów wychwytu (ryfampicyna, cyklosporyna) lub transporterów wyrzutu (rytonawir)*

Dane z badania *in vitro* z zastosowaniem tkanek ludzkiej wątroby wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego transportera wychwytu OATP1B1 oraz wątrobowego transportera wyrzutu MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwytu (ryfampicyna, cyklosporyna) lub transportera wyrzutu (rytonawir) może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na walsartan.

#### *Podwójna blokada układu RAA podczas stosowania AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu*

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, AIIRA lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Inne*

Podczas monoterapii walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina, glibenklamid.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

#### *Amlodypina*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ dużych dawek amlodypiny na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Amlodypinę można stosować podczas ciąży wyłącznie, jeśli nie ma innego, bezpieczniejszego leczenia i jeśli choroba podstawowa wiąże się z większym zagrożeniem dla matki i płodu.

### *Walsartan*

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Chociaż brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży leczenie AIIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na AIIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na AIIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka kobiecego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartyłowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Nie są dostępne informacje dotyczące stosowania produktu Dipperam w trakcie karmienia piersią, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

### Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących wpływu produktu złożonego na płodność.

### *Walsartan*

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta jest 6-krotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi podanej w mg/m<sup>2</sup> pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg na dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

### *Amlodypina*

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące możliwości wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono niepożądany wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjenci, którzy stosują produkt leczniczy Dipperam i prowadzą pojazdy lub obsługują maszyny powinni brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub znużenia.

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów, u których występują zawroty głowy, ból głowy, uczucie zmęczenia lub nudności, zdolność reakcji może być zaburzona.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5175 pacjentów, z których 2613 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną. Następujące działania niepożądane występowały najczęściej, były najbardziej istotne lub najcięższe: zapalenie nosowej części gardła, objawy grypopodobne, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dołka pod wpływem ucisku, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, zmęczenie, nagłe zaczerwienienie skóry, osłabienie i uderzenia gorąca.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano według częstości zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość		
		Amlodypina+ walsartan	Amlodypina	Walsartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosowej części gardła	Często	--	--
	Objawy grypopodobne	Często	--	--
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	--	--	Częstość nieznana
	Leukopenia	--	Bardzo rzadko	--
	Neutropenia	--	--	Częstość nieznana
	Małopłytkowość, czasami z plamicą		Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Niezbyt często	--	--
	Hiperkalcemia	Niezbyt często	--	--
	Hiperglikemia	--	Bardzo rzadko	--
	Hiperlipidemia	Niezbyt często	--	--
	Hiperurykemia	Niezbyt często	--	--
	Hipokaliemia	Często	--	--
	Hiponatremia	Niezbyt często	--	--
Zaburzenia psychiczne	Depresja	--	Niezbyt często	--
	Niepokój	Rzadko	--	--
	Bezsenność/ zaburzenia snu	--	Niezbyt często	--
	Zmiany nastroju	--	Niezbyt często	--
	Splątanie	--	Rzadko	--
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji	Niezbyt często	--	--
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często	Często	--
	Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia smaku	--	Niezbyt często	--

	Zespół pozapiramidowy	--	Częstość nieznana	--
	Ból głowy	Często	Często	--
	Zwiększenie napięcia	--	Bardzo rzadko	--
	Parestezja	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Neuropatia obwodowa, neuropatia	--	Bardzo rzadko	--
	Senność	Niezbyt często	Często	--
	Omdlenie	--	Niezbyt często	--
	Drżenie	--	Niezbyt często	--
	Niedoczulica	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Rzadko	Niezbyt często	--
	Pogorszenie widzenia	Niezbyt często	Niezbyt często	--
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Rzadko	Niezbyt często	--
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często	--	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często	Często	--
	Omdlenie	Rzadko	--	--
	Tachykardia	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	--	Bardzo rzadko	--
	Zawał mięśnia sercowego	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	--	Często	--
	Niedociśnienie tętnicze	Rzadko	Niezbyt często	--
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie naczyń	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Duszność	--	Niezbyt często	--
	Ból gardła i krtani	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie błony śluzowej nosa	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia żołądka i jelit	Odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Zmiana rytmu wypróżnień	--	Niezbyt często	--
	Zaparcie	Niezbyt często		--
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Niestrawność	--	Niezbyt często	--
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	--	Bardzo rzadko	--
	Rozrost dziąseł	--	Bardzo rzadko	--
	Nudności	Niezbyt często	Często	--
	Zapalenie trzustki	--	Bardzo rzadko	--
	Wymioty	--	Niezbyt często	--



Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	--	Bardzo rzadko*	Częstość nieznana
	Zapalenie wątroby	--	Bardzo rzadko	--
	Wewnątrzwątrobowy zastój żółci, żółtaczka	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk naczynioruchowy	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Pęcherzowe zapalenie skóry	--	--	Częstość nieznana
	Rumień	Niezbyt często	--	--
	Rumień wielopostaciowy	--	Bardzo rzadko	--
	Wykwit	Rzadko	Niezbyt często	--
	Nadmierne pocenie się	Rzadko	Niezbyt często	--
	Reakcja nadwrażliwości na światło	--	Niezbyt często	--
	Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Plamica	--	Niezbyt często	--
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Przebarwienia skóry		Niezbyt często	--
	Pokrzywka i inne postaci wysypki	--	Bardzo rzadko	--
	Złuszczające zapalenie skóry	--	Bardzo rzadko	--
	Zespół Stevensa-Johnsona	--	Bardzo rzadko	--
	Obrzęk Quinckego	--	Bardzo rzadko	--
Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	--	Częstość nieznana	--	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	--
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	--	--
	Kurcze mięśni	Rzadko	Niezbyt często	--
	Ból mięśni	--	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Obrzęk okolicy kostek	--	Często	--
	Uczucie ciężkości	Rzadko	--	--
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	--	--	Częstość nieznana
	Zaburzenia oddawania moczu	--	Niezbyt często	--
	Oddawanie moczu w nocy	--	Niezbyt często	--
	Częstomocz	Rzadko	Niezbyt często	--
	Wielomocz	Rzadko		--
	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek	--	--	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	--	Niezbyt często	--
	Zaburzenia wzwodu	Rzadko	--	--
	Ginekomastia	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Niezbyt często	--
	Odczucie dyskomfortu, złe samopoczucie	--	Niezbyt często	--
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Często	--	--
	Nagłe zaczerwienienie,	Często	--	--

	zwłaszcza twarzy, uderzenia gorąca			
	Ból w klatce piersiowej o podłożu innym niż sercowe	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk	Często	Często	--
	Obrzęki obwodowe	Często	--	--
	Ból		Niezbyt często	--
	Obrzęk tworzący dołek pod wpływem ucisku	Często	--	--
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	--	--	Częstość nieznana
	Zwiększenie masy ciała	--	Niezbyt często	--
	Zmniejszenie masy ciała	--	Niezbyt często	--

\* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

#### Dodatkowe informacje dotyczące produktu złożonego

Obrzęki obwodowe, znane działanie niepożądane amlodypiny, obserwowano na ogół rzadziej u pacjentów otrzymujących lek złożony zawierający amlodypinę i walsartan niż u pacjentów otrzymujących tylko amlodypinę. W kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą częstość występowania obrzęków obwodowych w zależności od dawki była następująca:

% pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe		Walsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodypina (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	ND*	ND*	9,0	9,5

\*ND – nie dotyczy

Częstość obrzęków obwodowych po uśrednieniu dla wszystkich dawek wynosiła 5,1% dla produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan.

#### Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane opisane wcześniej dla każdego ze składników (amlodypiny lub walsartanu) mogą być również działaniami niepożądanymi leku złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

#### Amlodypina

##### *Często*

Senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, kołatanie serca, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek

##### *Niezbyt często*

Bezsenność, zmiany nastroju (w tym niepokój), depresja, drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szum w uszach, niedociśnienie tętnicze, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, wymioty, niestrawność, łysienie, plamica, przebarwienia skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wykwit, ból mięśni, kurcze mięśni, ból, zaburzenia oddawania moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu, impotencja, ginekomastia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

##### *Rzadko*

Splątanie

##### *Bardzo rzadko*

Leukopenia, małopłytkowość, reakcje alergiczne, hiperglikemia, hipertonia, neuropatia obwodowa, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków),

zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost  
dziąseł, zapalenie wątroby, żółtaczkę, zwiększenie aktywności enzymów  
wątrobowych\*, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy,  
pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk  
Quinckego, nadwrażliwość na światło

*Częstość nieznana* Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

\* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

Zgłaszano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

Walsartan

*Częstość nieznana* Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu,  
neutropenia, małopłytkowość, zwiększenie stężenia potasu w surowicy,  
zwiększenie parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia  
bilirubiny w surowicy, niewydolność i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie  
stężenia kreatyniny w surowicy, obrzęk naczynioruchowy, ból mięśni, zapalenie  
naczyń, nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań  
niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania  
produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać  
wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania  
Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę  
i walsartan. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie tętnicze  
i zawroty głowy. Przedawkowanie amlodypiny może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń  
obwodowych i, ewentualnie, tachykardię odruchową. Opisywano znaczące i potencjalnie  
przedłużające się niedociśnienie, które może prowadzić do wstrząsu zakończonego zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny,  
mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność  
wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania  
resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności  
minutowej serca.

### Postępowanie

Jeśli produkt leczniczy został przyjęty niedawno, można rozważyć wywołanie wymiotów lub  
wykonanie płukania żołądka. Wykazano, że podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom  
bezpośrednio lub do dwóch godzin po zażyciu amlodypiny znacząco zmniejsza jej wchłanianie.  
Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem produktu leczniczego  
Dipperam wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym  
monitorowania czynności serca i płuc, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości  
wewnątrznaczyniowej i ilości wydalonego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń  
krwionośnych i ciśnienia tętniczego można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne (pod  
warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego podania). Dożylnie podanie glukonianu wapnia może  
pomóc w odwróceniu działania blokującego kanały wapniowe.

Ani walsartanu, ani amlodypiny nie można usunąć metodą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia, kod ATC: C09DB01

Produkt leczniczy Dipperam zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia oraz walsartan należący do grupy antagonistów angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

#### Amlodypina+walsartan

Skojarzenie amlodypiny i walsartanu powoduje zależne od dawki addytywne obniżenie ciśnienia tętniczego w całym zakresie dawek terapeutycznych. Przeciwnadciśnieniowe działanie pojedynczej dawki leku złożonego utrzymuje się przez 24 godziny.

#### *Badania kontrolowane placebo*

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo ponad 1400 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymywało raz na dobę produkt złożony zawierający amlodypinę i walsartan. Do badania włączono pacjentów dorosłych z łagodnym do umiarkowanego, niepowikłanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej  $\geq 95$  i  $< 110$  mmHg). Z badania wyłączono pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym: z niewydolnością serca, cukrzycą typu I i źle kontrolowaną cukrzycą typu II oraz po przebytych w ciągu ostatniego roku zawale mięśnia sercowego lub udarze mózgu.

#### *Badania z aktywną kontrolą u pacjentów, którzy nie reagowali na monoterapię*

W wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym substancją czynną badaniu z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych, wykazano normalizację ciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej mierzone podczas najmniejszego stężenia leku  $< 90$  mmHg pod koniec badania) u pacjentów z ciśnieniem niedostatecznie kontrolowanym przez walsartan w dawce 160 mg u 75% pacjentów otrzymujących amlodypinę+walsartanem w dawce 10 mg+160 mg oraz u 62% pacjentów leczonych amlodypiną+walsartanem w dawce 5 mg+160 mg, w porównaniu z 53% pacjentów otrzymujących w dalszym ciągu tylko walsartan w dawce 160 mg. Dodanie amlodypiny w dawce 10 mg i 5 mg spowodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o 6,0/4,8 mmHg oraz 3,9/2,9 mmHg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi w dalszym ciągu tylko walsartan w dawce 160 mg.

W wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym substancją czynną badaniu z podwójnie ślełą próbą w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej mierzone podczas najmniejszego stężenia leku  $< 90$  mmHg pod koniec badania) u pacjentów z ciśnieniem niedostatecznie kontrolowanym przez amlodypinę w dawce 10 mg u 78% pacjentów leczonych amlodypiną+walsartanem w dawce 10 mg+160 mg, w porównaniu z 67% pacjentów otrzymujących w dalszym ciągu tylko amlodypinę w dawce 10 mg. Dodanie walsartanu w dawce 160 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 2,9/2,1 mmHg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi w dalszym ciągu tylko amlodypinę w dawce 10 mg.

Działanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan oceniano również w badaniu z aktywną kontrolą, z udziałem 130 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ze średnim ciśnieniem rozkurczowym mierzonym w pozycji siedzącej  $\geq 110$  mmHg i  $< 120$  mmHg. W badaniu tym (wyjściowe ciśnienie tętnicze 171/113 mmHg) podawanie amlodypiny w skojarzeniu z walsartanem w dawce 5 mg + 160 mg zwiększonej do 10 mg + 160 mg spowodowało obniżenie ciśnienia

tętniczego w pozycji siedzącej o 36/29 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 32/28 mmHg przez lizynopryl z hydrochlorotiazylem w dawce 10 mg + 12,5 mg zwiększonej do 20 mg + 12,5 mg.

W dwóch długoterminowych badaniach uzupełniających działanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie złożonego produktu leczniczego nie spowodowało gwałtownego zwiększenia ciśnienia tętniczego.

Na reakcję na leczenie produktem złożonym zawierającym amlodypinę i walsartan nie mają wpływu wiek, płeć, rasa ani współczynnik masy ciała ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Nie badano działania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem tętniczym. Walsartan badano u pacjentów po zawale mięśnia sercowego i z niewydolnością serca. Amlodypinę badano u pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, dławicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową.

### Amlodypina

Amlodypina (składnik złożonego produktu leczniczego) hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim rozkurczaniu mięśni gładkich naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego. Dane doświadczalne wskazują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Kurczliwość mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od napływu zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni przez specjalne kanały jonowe.

Amlodypina podawana w dawkach terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Wraz z obniżeniem ciśnienia tętniczego podczas długotrwałego podawania nie następuje istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężenia amin katecholowych w osoczu.

Stężenia w osoczu odpowiadają działaniu zarówno u pacjentów młodych, jak i w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek amlodypina w dawkach terapeutycznych powoduje zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego oraz zwiększenie współczynnika przesączania kłębuszkowego i efektywnego przepływu osocza przez nerki, bez zmiany frakcji przesączania lub wystąpienia białkomoczu.

Tak jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komórek leczonych amlodypiną na ogół wykazywały nieznaczne zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na współczynnik  $dP/dt$  lub na ciśnienie końcoworozkurczowe lewej komory i objętość wyrzutową. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których pacjentom z nadciśnieniem lub dławicą piersiową podawano amlodypinę w skojarzeniu z beta-adrenolitykami, nie obserwowano niepożądanego wpływu na parametry elektrokardiograficzne.

### *Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym*

Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą o nazwie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), dotyczące chorobowości i śmiertelności w celu porównania nowszych metod leczenia: amlodypiną (antagonista wapnia) w dawce 2,5-10 mg na dobę lub lizynoprylem (inhibitor ACE) w dawce 10-40 mg na dobę, jako leczenie pierwszego rzutu, z tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem w dawce

12,5-25 mg na dobę, u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym.

W ramach badania łącznie 33 357 pacjentów (w wieku 55 lat lub starszych) z nadciśnieniem tętniczym losowo przydzielono do grup i obserwowano przez średnio 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby wieńcowej, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) albo udokumentowana inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Na pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy składały się choroba wieńcowa zakończona zgonem lub niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędkowego punktu końcowego między leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem: współczynnik ryzyka (RR) 0,98, 95% CI (0,90-1,07),  $p=0,65$ . Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlorotalidonu (10,2% wobec 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52],  $p<0,001$ ). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn między leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem (RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02],  $p=0,20$ ).

### Walsartan

Walsartan jest czynnym po podaniu doustnym, silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania przez walsartan receptora AT<sub>1</sub> może pobudzać niezablokowany receptor AT<sub>2</sub>, co wydaje się równoważyć efekty pobudzenia receptora AT<sub>1</sub>. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT<sub>1</sub> i ma znacznie większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE), nazywanej również kininazą II, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Z powodu braku działania na ACE oraz wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, jest mało prawdopodobne, aby leki z grupy antagonistów angiotensyny II powodowały wystąpienie kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, częstość suchego kaszlu po podaniu walsartanu była znacząco ( $p < 0,05$ ) mniejsza niż po podaniu inhibitora ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorem ACE w wywiadzie odnotowano kaszel u 19,5% badanych otrzymujących walsartan i u 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE ( $p < 0,05$ ). Walsartan nie wiąże się z ani nie blokuje receptorów innych hormonów ani kanałów jonowych, istotnych w regulacji sercowo-naczyniowej.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po doustnym podaniu pojedynczej dawki, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągnięte w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego w przypadku każdej dawki jest na ogół osiągnięte w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie jest związane z wystąpieniem nadciśnienia „z odbicia” lub innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

### Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmestartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie, lub z cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, potwierdzonymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) niż w grupie placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się liniową farmakokinetyką.

### Amlodypina + walsartan

Po doustnym podaniu produktu złożonego, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągnęte jest po, odpowiednio, 3 i 6-8 godzinach. Szybkość i stopień wchłaniania produktu złożonego odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podawanych w oddzielnych tabletkach.

### Amlodypina

#### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym samej amlodypiny w dawkach terapeutycznych maksymalne stężenie w osoczu osiągnęte jest po 6-12 godzinach. Obliczono, że bezwzględna biodostępność wynosi 64% do 80%. Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

#### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z zastosowaniem amlodypiny wykazały, że około 97,5% substancji czynnej we krwi związane jest z białkami osocza.

#### *Metabolizm*

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów.

#### *Eliminacja*

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenie w osoczu w stanie równowagi dynamicznej jest osiągnęte w przypadku stałego podawania po 7-8 dniach. 10% substancji macierzystej i 60% metabolitów jest wydalane w moczu.

### Walsartan

### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, chociaż od około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu jest podobne u osób po posiłku i u pacjentów na czczo. Ze zmniejszeniem wartości AUC nie następuje jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać zarówno z pokarmem, jak i bez.

### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że nie podlega on znacznej dystrybucji do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

### *Metabolizm*

Walsartan nie podlega znacznemu metabolizmowi, gdyż w postaci metabolitów stwierdza się tylko około 20% dawki. W osoczu zidentyfikowano małe stężenia hydroksymetabolitu (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten nie jest czynny farmakologicznie.

### *Eliminacja*

Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  godziny i  $t_{1/2\beta}$  około 9 godzin). Walsartan wydalany jest przede wszystkim z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)*

Brak danych farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

#### *Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starsze)*

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów młodych do stwierdzanego u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnie ogólnoustrojowe AUC dla walsartanu jest większe o 70% u osób w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami wobec substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie odnotowano korelacji między czynnością nerek a całkowitym narażeniem na walsartan.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie wartości AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby narażenie (mierzone jako AUC) na walsartan jest dwukrotnie większe niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobą wątroby (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Amlodypina+walsartan*



Niżej przedstawiono obserwowane w badaniach na zwierzętach działania niepożądane o potencjalnym znaczeniu klinicznym.

U samców szczura obserwowano histopatologiczne cechy stanu zapalnego warstwy gruczołowej żołądka w przypadku narażenia około 1,9 (walsartan) i 2,6 (amlodypina) razy większego od dawki klinicznej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny. W przypadku większego narażenia stwierdzono owrzodzenie i nadżerkę błony śluzowej żołądka zarówno u samic, jak i u samców. Podobne zmiany obserwowano również w grupie otrzymującej sam walsartanu (narażenie 8,5-11-krotnie większe niż po podaniu dawki klinicznej 160 mg walsartanu).

W przypadku narażenia 8-13 (walsartan) i 7-8 (amlodypina) razy większego niż dawki kliniczne 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny obserwowano zwiększenie częstości i nasilenia bazofilii/szklwienia, rozszerzenia kanalików nerkowych i występowania wałeczków nerkowych, a także śródmiąższowego zapalenia limfocytarnego i przerostu błony środkowej tętniczek. Podobne zmiany odnotowano po podaniu samego walsartanu (narażenie 8,5-11-krotnie większe niż po podaniu dawki klinicznej 160 mg walsartanu).

W przeprowadzonym na szczurach badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu odnotowano zwiększoną częstość rozszerzenia moczowodów, zaburzeń dotyczących segmentów mostka i zaburzeń kostnienia paliczków kończyn przednich w przypadku narażenia około 12 (walsartan) i 10 (amlodypina) razy większego od dawki klinicznej 160 mg walsartanu i 10 mg amlodypiny. Rozszerzenie moczowodów obserwowano również w grupie otrzymującej sam walsartan (narażenie 12-krotnie większe od dawki klinicznej 160 mg walsartanu). W tym badaniu stwierdzono tylko niewielkie objawy toksyczności u matek (umiarkowane zmniejszenie masy ciała). Maksymalna dawka niewywołująca obserwowalnych zaburzeń rozwojowych wynosiła 3-krotność (walsartan) i 4-krotność (amlodypina) dawki stosowanej klinicznie (na podstawie AUC). Nie dowiedziono działania mutagennego, klastogennego ani rakotwórczego pojedynczych składników.

### *Amlodypina*

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach w przybliżeniu 50-krotnie większych od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

#### Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem) amlodypiny podawanej w dawce do 10 mg/kg mc./dobę (8 razy\* większej w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano przez 30 dni amlodypiny bezytan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi (w przeliczeniu na mg/kg mc.), stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, a także zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatozoidów i komórek Sertoliego.

#### Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata w takiej ilości, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc.\*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem ani na poziomie genów, ani chromosomów.

\*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

### *Walsartan*

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

U szczurów dawki toksyczne dla matki (600 mg/kg mc./dobę), podawane w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji powodowały zmniejszenie przeżywalności, zmniejszenie przyrostu masy ciała i opóźnienie rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto podanie doustne dawki 320 mg na dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie wartości parametrów czerwonych (liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto podanie doustne dawki 320 mg na dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

U małp marmozet stosowanie porównywalnych dawek powodowało podobne, ale cięższe zmiany, zwłaszcza w nerkach, które rozwinęły się w nefropatię, w tym ze zwiększeniem stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi.

U obu gatunków zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany były spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który wywołuje długotrwałe niedociśnienie tętnicze, szczególnie u marmozet. W przypadku stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma istotnego znaczenia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Tabletki 5 mg + 80 mg*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typ A)  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Hypromeloza typ 2910 (3 mPa.s)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Makrogol 4000  
Talk

*Tabletki 5 mg + 160 mg:*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typ A)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza typ 2910 (3 mPa.s)  
Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Makrogol 4000  
Talk

*Tabletki 10 mg + 160 mg*  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typ A)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka:  
Hypromelozyna typ 2910 (3 mPa.s)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172) Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Makrogol 4000  
Talk

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Jeden blister zawiera 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych  
Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 lub 280 tabletek powlekanych.

Blister jednodawkowy z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Jeden blister zawiera 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych  
Wielkości opakowań: 56x1, 98x1 lub 280x1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Dipperam, 5 mg + 80 mg	Pozwolenie nr 24824
Dipperam, 5 mg + 160 mg	Pozwolenie nr 24825
Dipperam, 10 mg + 160 mg	Pozwolenie nr 24826

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.09.2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

30.06.2022 r.

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane  
Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane  
Dipperam HCT, 10 mg + 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezyłanu, 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezyłanu, 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 25 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezyłanu, 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 25 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezyłanu, 160 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

#### Dipperam HCT, 10 mg + 320 mg + 25 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezyłanu, 320 mg walsartanu (*Valsartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

#### Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o skośnych brzegach, z napisem „NVR” na jednej stronie i „VCL” na drugiej stronie, długości około 15 mm i szerokości około 5,9 mm.

#### Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg

Jasnożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o skośnych brzegach, z napisem „NVR” na jednej stronie i „VDL” na drugiej stronie, długości około 15 mm i szerokości około 5,9 mm.

#### Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 25 mg

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o skośnych brzegach, z napisem „NVR” na jednej stronie i „VEL” na drugiej stronie, długości około 15 mm i szerokości około 5,9 mm.

#### Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 25 mg

Brązowożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o skośnych brzegach, z napisem „NVR” na jednej stronie i „VHL” na drugiej stronie, długości około 15 mm i szerokości około 5,9 mm.

## Dipperam HCT, 10 mg + 320 mg + 25 mg

Brązowożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o skośnych brzegach, z napisem „NVR” na jednej stronie i „VFL” na drugiej stronie, długości około 19 mm i szerokości około 7,5 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego, jako terapia zastępcza u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu (HCT) podawanych jako trzy osobne produkty lecznicze lub jako dwa produkty lecznicze, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi zawiera pozostałą substancję czynną.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu leczniczego Dipperam HCT jest 1 tabletki na dobę, najlepiej przyjmowana rano.

Przed zmianą terapii na produkt leczniczy Dipperam HCT ciśnienie tętnicze pacjenta powinno być kontrolowane ustabilizowanymi dawkami poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych w tym samym czasie. Dawkę produktu Dipperam HCT należy ustalać na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego stosowanych bezpośrednio przed zmianą.

Maksymalna zalecana dawka produktu Dipperam HCT wynosi 10 mg + 320 mg + 25 mg.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Dipperam HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z bezmoczem (patrz punkt 4.3) i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego [GFR] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2.

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki początkowej nie jest konieczna (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ze względu na zawartość walsartanu stosowanie produktu leczniczego Dipperam HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg, dlatego produkt Dipperam HCT nie jest odpowiedni dla pacjentów tej grupy (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.1), u których rozważa się zmianę leczenia na produkt Dipperam HCT, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny jako składnika złożonego produktu leczniczego.

##### *Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca*

Ograniczone jest doświadczenie dotyczące stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem, zwłaszcza w maksymalnej dawce, u pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca. Zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów, szczególnie gdy produkt leczniczy zawierający amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazyd stosowany jest w maksymalnej dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg.

#### *Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsze)*

Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych, u osób w podeszłym wieku zalecana jest ostrożność, w tym częstsze kontrolowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie podczas stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem w maksymalnej dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg. Podczas zmiany leczenia u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.1) na produkt leczniczy Dipperam HCT, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny jako składnika złożonego produktu leczniczego.

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Dipperam HCT nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) we wskazaniu samoistne nadciśnienie tętnicze.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Dipperam HCT można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą, każdego dnia o tej samej porze, najlepiej rano.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub zastój żółci.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bezmocz i dializoterapia.
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patrz punkty 4.5 i 5.1.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa zawężająca i stenoza aortalna wysokiego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) z hipowolemią

W kontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego niepowikłanym nadciśnieniem znaczne niedociśnienie tętnicze, w tym niedociśnienie ortostatyczne, obserwowano u 1,7% pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem (10 mg + 320 mg + 25 mg) w porównaniu z 1,8% pacjentów leczonych walsartanem z HCT (320 mg + 25 mg), 0,4% pacjentów otrzymujących amlodypinę z walsartanem (10 mg + 320 mg) i 0,2% otrzymujących HCT z amlodypiną (25 mg + 10 mg).

U pacjentów z niedoborem sodu i (lub) z hipowolemią (np. otrzymujących duże dawki leków moczopędnych) może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu stosowania amlodypiny z walsartanem i HCT. Zaleca się wyrównanie tych niedoborów przed rozpoczęciem stosowania produktu Dipperam HCT.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Dipperam HCT wystąpi nadmierne niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach i, jeśli to konieczne, podać w infuzji dożylniej 0,9% roztwór chlorku sodu. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

## Zmiany stężenia elektrolitów

### Amlodypina/walsartan/hydrochlorotiazyd

W kontrolowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem stwierdzono u wielu pacjentów niemal zrównoważenie przeciwstawnego wpływu walsartanu w dawce 320 mg i hydrochlorotiazydu w dawce 25 mg na stężenie potasu w surowicy. U pozostałych pacjentów przeważać może jedno lub drugie działanie. Należy w odpowiednich odstępach czasu oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy w celu wykrycia możliwych zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Stężenie elektrolitów i potasu w surowicy należy kontrolować w odpowiednich odstępach czasu w celu wykrycia możliwych zaburzeń równowagi elektrolitowej, zwłaszcza u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak zaburzenia czynności nerek, przyjmowanie innych produktów leczniczych lub zaburzenia równowagi elektrolitowej w wywiadzie.

### Walsartan

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć stężenie potasu (heparyna itp.). Jeśli to wskazane, należy kontrolować stężenie potasu.

### Hydrochlorotiazyd

Leczenie produktem Dipperam HCT można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek współwystępującej hipomagnezdemii. Tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować wystąpienie hipokaliemii lub nasilić istniejącą hipokaliemię. Leki te należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami, które mogą przebiegać ze wzmożoną utratą potasu, na przykład z nefropatią z utratą soli lub przednerkowym (kardiogenym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazydu wystąpi hipokaliemia, stosowanie produktu Dipperam HCT należy przerwać do czasu ustabilizowania równowagi potasowej.

Tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować wystąpienie hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić istniejącą wcześniej hiponatremię. Obserwowano hiponatremię z objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazydu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu istniejącej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania produktu Dipperam HCT rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, leczenie należy przerwać do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

U wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo kontrolować, czy nie występują zaburzenia równowagi elektrolitowej, zwłaszcza potasu, sodu i magnezu.

### Zaburzenia czynności nerek

Tiazydowe leki moczopędne mogą wywołać azotemię u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Jeśli produkt Dipperam HCT stosuje się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia w surowicy elektrolitów (w tym potasu), kreatyniny i kwasu moczowego. Stosowanie produktu Dipperam HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z bezmoczem lub dializowanych (patrz punkt 4.3).

Modyfikacja dawki produktu Dipperam HCT u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie jest konieczne.

### Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkt leczniczy Dipperam HCT należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej albo ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki ze względu na możliwość zwiększenia u nich stężenia mocznika i kreatyniny we krwi.



### Przeszczepienie nerki

Brak dotychczas doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania amlodypiny z walsartanem i HCT u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

### Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydłużony jest okres półtrwania amlodypiny i większe są wartości AUC. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastojów żółci maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg, dlatego produkt Dipperam HCT nie jest odpowiedni do stosowania u tych pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

### Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych walsartanem opisywano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni, powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych z nich obrzęk naczynioruchowy występował już wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, stosowanie produktu leczniczego Dipperam HCT należy natychmiast przerwać i już nigdy go nie stosować.

### Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca/stan po zawale mięśnia sercowego

U osób podatnych można spodziewać się, że zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron spowoduje zmiany czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptorów angiotensyny powodowało oligurię i (lub) postępującą azotemię, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolność nerek i (lub) zgon pacjenta. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do walsartanu. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca lub po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu (PRAISE-2) u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg NYHA (New York Heart Association Classification) o etiologii innej niż niedokrwienna, stosowanie amlodypiny wiązało się z częstszymi niż w grupie placebo doniesieniami o obrzęku płuc, mimo braku istotnych różnic w częstości zaostrzenia niewydolności serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania antagonistów kanałów wapniowych, w tym amlodypiny, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu.

Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych zaleca się ostrożność w przypadku stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem, zwłaszcza w maksymalnej dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg, u pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca.

### Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub ze znaczącą stenozą aortalną niewysokiego stopnia.

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu z grupy AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni walsartanem (antagonista receptora angiotensyny II), gdyż ich układ renina-angiotensyna nie jest aktywowany. Z tego względu

nie zaleca się stosowania produktu Dipperam HCT u tych pacjentów.

#### Układowy toczень rumieniowaty

Istnieją doniesienia, że tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, zaostrzają przebieg lub aktywują układowy toczень rumieniowaty.

#### Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać tolerancję glukozy i zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów oraz kwasu moczowego w surowicy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazylu stosowanie produktu Dipperam HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z objawami hiperurykemii. Hydrochlorotiazyl może spowodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy poprzez zmniejszenie klirensu kwasu moczowego, wywołać lub nasilić hiperurykemię, a także u podatnych pacjentów spowodować wystąpienie dny.

Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia w moczu i mogą powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy bez znanych objawów zaburzeń jego metabolizmu. Produkt leczniczy Dipperam HCT jest przeciwwskazany u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować tylko po wyrównaniu jakiegokolwiek istniejącej hiperkalcemii. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się hiperkalcemia, stosowanie produktu Dipperam HCT należy przerwać. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych należy okresowo kontrolować stężenie wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed wykonaniem testów czynnościowych przytarczyc.

#### Nadwrażliwość na światło

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja taka wystąpi w trakcie stosowania produktu Dipperam HCT, należy przerwać leczenie. Jeśli powtórne podanie leku moczopędnego zostanie uznane za konieczne, zaleca się ochronę obszarów skóry narażonych na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należy nagle pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka, występujące zwykle w okresie od kilku godzin do tygodni po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku.

Podstawowym postępowaniem jest możliwie szybkie odstawienie hydrochlorotiazylu. W razie braku poprawy może być konieczne rozważenie natychmiastowego leczenia lub zabiegu chirurgicznego. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może być uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

#### Uwagi ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne produkty lecznicze z grupy antagonistów receptora angiotensyny II. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na hydrochlorotiazyl jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią i astmą.

#### Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

Ze względu na ograniczoną liczbę danych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się ostrożność, w tym częstsze pomiary ciśnienia tętniczego, szczególnie jeśli otrzymują oni amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazylem w maksymalnej dawce (10 mg + 320 mg + 25 mg).

### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowiedziano, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny (ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i osłabienia czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego. Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC) [raka podstawnokomórkowego (BCC) i raka kolczystokomórkowego (SCC)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd.

W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę fotouczulające właściwości hydrochlorotiazydu.

Pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyd należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania hydrochlorotiazydu (patrz również punkt 4.8).

### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Dipperam HCT i zastosować odpowiednie leczenie.

Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem z innymi produktami leczniczymi. Z tego względu w tym punkcie przedstawiono tylko dane dotyczące znanych interakcji poszczególnych substancji czynnych z innymi produktami leczniczymi.

Ważne, aby brać pod uwagę możliwość zwiększenia przez amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem hipotensyjnego działania innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

### Jednoczesne stosowanie niezalecane

<b>Substancja czynna</b>	<b>Znane interakcje</b>	<b>Skutki interakcji z innymi produktami leczniczymi</b>
--------------------------	-------------------------	----------------------------------------------------------

<b>Substancja czynna</b>	<b>Znane interakcje</b>	<b>Skutki interakcji z innymi produktami leczniczymi</b>
Amlodypina	<i>Inhibitory CYP3A4</i> (tj. ketokonazol, itraconazol, rytonawir)	Silne lub umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe [takie jak erytromycyna lub klarytromycyna], werapamil lub diltiazem) mogą znacząco zwiększać ekspozycję na jednocześnie stosowaną amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna kontrola stanu klinicznego pacjenta i dostosowanie dawki.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon), ryfampicyna, ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> ))	Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć modyfikację dawki zarówno w trakcie leczenia skojarzonego z induktorami CYP3A4 (szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 [tj. ryfampicyna, ziele dziurawca]), jak i po jego zakończeniu.
	<i>Symwastatyna</i>	Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z podawaniem samej symwastatyny. U pacjentów otrzymujących amlodypinę dawkę symwastatyny należy ograniczyć do 20 mg na dobę.
	<i>Dantrolen (w infuzji)</i>	U zwierząt podanie werapamilu i dożylnie dantrolenu powodowało związane z hiperkaliemią śmiertelne migotanie komórek i zapaść krążeniową. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia (takich jak amlodypina) pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.
Walsartan i HCT	<i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), kwas acetylosalicylowy (&gt;3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ</i>	NLPZ mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie przyjmowanych jednocześnie antagonistów angiotensyny II i hydrochlorotiazidu. Ponadto jednoczesne stosowanie produktu Dipperam HCT i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Z tego względu zaleca się kontrolowanie czynności nerek na początku leczenia i odpowiednie nawodnienie pacjenta.
Walsartan	<i>Inhibitory transportowych białek wychwytyjących (ryfampicyna, cyklosporyna) lub białek wypierających (rytonawir)</i>	Wyniki badania <i>in vitro</i> z zastosowaniem ludzkiej tkanki wątrobowej wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego białka wychwytyjącego OATP1B1 oraz wątrobowego białka wypierającego MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów białek transportowych wychwytyjących (ryfampicyna, cyklosporyna) lub białek wypierających (rytonawir) może spowodować zwiększenie układowej ekspozycji na walsartan.

<b>Substancja czynna</b>	<b>Znane interakcje</b>	<b>Skutki interakcji z innymi produktami leczniczymi</b>
HCT	<i>Alkohol, barbiturany lub leki narkotyczne</i>	Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami, które również mają działanie zmniejszające ciśnienie tętnicze (np. przez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub bezpośrednio działanie rozszerzające naczynia krwionośne) może spowodować nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.
	<i>Amantadyna</i>	Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych amantadyny.
	<i>Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty medyczne wpływające na motorykę przewodu pokarmowego</i>	Leki o działaniu przeciwcholinergicznym (np. atropina, biperiden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych w wyniku zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego i szybkości opróżniania żołądka. Odwrotnie, przewiduje się, że substancje o działaniu prokinetycznym (takie jak cyzapryd) mogą zmniejszyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.
	<i>Leki przeciwcukrzycowe (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)</i>	Tiazydowe leki moczopędne mogą zmienić tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.
	<i>Metformina</i>	Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej w wyniku możliwej niewydolności nerek związanej ze stosowaniem hydrochlorotiazynu.
	<i>Beta-adrenolityki i diazoksyd</i>	Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazynu, z beta-adrenolitykami może zwiększyć ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilić działanie diazoksydu zwiększające stężenie glukozy we krwi.
	<i>Cyklosporyna</i>	Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i takich powikłań, jak dna moczanowa.
	<i>Leki cytotoksyczne</i>	Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszyć nerkowe wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) i zwiększyć ich działanie hamujące czynność szpiku.
	<i>Glikozydy naparstnicy</i>	Tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować takie działania niepożądane, jak hipokaliemia lub hipomagnezemia. Sprzyja to wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanym przez glikozydy naparstnicy.
	<i>Środki kontrastujące zawierające jod</i>	U pacjentów z odwodnieniem wywołanym przez leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, stosowanie dużych dawek jodowanych środków kontrastujących wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ostrej niewydolności nerek. Przed zastosowaniem takiego środka zawierającego jod zaleca się ponowne nawodnienie pacjenta.

Substancja czynna	Znane interakcje	Skutki interakcji z innymi produktami leczniczymi
	<i>Żywyce jonowymiennie</i>	Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Skutkiem może być niedostateczne działanie terapeutyczne tych diuretyków. Interakcję można zminimalizować oddzielając w czasie podanie HCT i żywicy, np. przez podanie HCT co najmniej 4 godziny przed lub 4 do 6 godzin po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe.
	<i>Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy</i>	Działanie hydrochlorotiazydu zmniejszające stężenie potasu w surowicy może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania kaliuretycznych leków moczopędnych, kortykosteroidów, leków przeczyszczających, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G i pochodnych kwasu salicylowego lub leków przeciwwarytmicznych. Jeśli wymienione leki mają być stosowane jednocześnie ze złożonym produktem leczniczym zawierającym amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
	<i>Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy</i>	Działanie leków moczopędnych zmniejszające stężenie sodu w surowicy może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania takich leków, jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpowietrzne, przeciwpadaczkowe itp. Podczas długotrwałego stosowania tych leków wskazana jest ostrożność.
	<i>Produkty lecznicze, które mogą wywołać zaburzenia rytmu serca typu torsades de pointes</i>	Ze względu na ryzyko hipokaliemii hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie razem z produktami leczniczymi, które mogą spowodować zaburzenia rytmu serca typu <i>torsades de pointes</i> , zwłaszcza z lekami przeciwwarytmicznymi klasy Ia i III i niektórymi lekami przeciwpowietrznymi.
	<i>Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfipirazon i allopurynol)</i>	Hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy, dlatego może być konieczna modyfikacja dawki produktów leczniczych, które powodują zwiększone wydalanie kwasu moczowego. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może spowodować częstsze występowanie reakcji nadwrażliwości na allopurynol.
	<i>Metylodopa</i>	Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu niedokrwistości hemolitycznej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i metylodopy.
	<i>Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)</i>	Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie pochodnych kuraryny.
	<i>Inne leki przeciwnadciśnieniowe</i>	Tiazydowe leki moczopędne zwiększają hipotensyjne działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, beta-adrenolityków, leków rozszerzających naczynia krwionośne, antagonistów wapnia, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny (ARB) i bezpośrednich inhibitorów reniny.

Substancja czynna	Znane interakcje	Skutki interakcji z innymi produktami leczniczymi
	<i>Aminy presyjne</i> (np. noradrenalina, adrenalina)	Hydrochlorotiazyd może osłabić odpowiedź organizmu na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest niepewne i niewystarczające do wykluczenia ich stosowania.
	<i>Witamina D i sole wapnia</i>	Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, z witaminą D lub z solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. U pacjentów ze skłonnością do hiperkalcemii (np. z nadczynnością przytarczyc, nowotworem złośliwym lub z zaburzeniami związanymi z witaminą D) jednoczesne stosowanie leków moczopędnych pochodnych tiazydów może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii na skutek zwiększonego wchłaniania zwrotnego wapnia w kanalikach nerkowych.

#### Podwójna blokada układu RAA lekami z grupy ARB, inhibitorami ACE lub aliskirenem

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, ARB lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i osłabiona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

##### *Amlodypina*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ dużych dawek amlodypiny na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania amlodypiny w czasie ciąży poza sytuacjami, gdy nie ma innej, bezpieczniejszej metody leczenia i gdy sama choroba stwarza większe zagrożenie dla matki i płodu.

##### *Walsartan*

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na

możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Hydrochlorotiazyd*

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazyd w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Dane z badań na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Mechanizm jego działania farmakologicznego sprawia, że stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać maciczo-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu oraz noworodka żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

#### *Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd*

Brak danych dotyczących stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem u kobiet w ciąży. Na podstawie istniejących danych odnoszących się do poszczególnych substancji czynnych nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Dipperam HCT w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Nie ma dostępnych informacji o stosowaniu walsartanu w okresie karmienia piersią.

Amlodypina przenika do mleka kobiecego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym 3% - 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Duże dawki tiazydowych leków moczopędnych wywołując intensywną diurezę mogą zahamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Dipperam HCT w okresie karmienia piersią. Gdyby jednak był w tym czasie stosowany, jego dawka musi być możliwie mała. Preferowane jest inne leczenie z zastosowaniem produktów leczniczych o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

#### Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących wpływu amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem na płodność.

#### *Walsartan*

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta jest 6-krotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

#### *Amlodypina*

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące możliwości wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono niepożądany wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjenci, którzy stosują produkt leczniczy Dipperam HCT i prowadzą pojazdy lub obsługują maszyny powinni brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub wyczerpania.

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów, u których występują zawroty głowy, bóle głowy, uczucie zmęczenia lub nudności, zdolność reakcji może być zaburzona.

### **4.8 Działania niepożądane**

Przedstawiony niżej profil bezpieczeństwa ustalono na podstawie danych z badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego amlodypinę z walsartanem



i hydrochlorotiazydem oraz znanego profilu bezpieczeństwa jego poszczególnych składników (amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu).

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem w maksymalnej dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg oceniano w jednym krótkotrwałym (8 tygodni), kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 2 271 pacjentów, z których 582 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazydem. Działania niepożądane były na ogół lekkie i przemijające, a tylko w nielicznych przypadkach wymagały przerwania leczenia. W tym badaniu klinicznym z aktywną kontrolą najczęstszą przyczyną przerwania leczenia były zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze (0,7%).

W 8-tygodniowym kontrolowanym badaniu nie stwierdzono, aby trójlekowa terapia wywoływała jakiegokolwiek znaczące nowe lub niespodziewane działania niepożądane w porównaniu ze znanymi działaniami po zastosowaniu monoterapii lub leczenia dwiema z trzech substancjami czynnymi.

W 8-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym zmiany wskaźników laboratoryjnych odnotowane po zastosowaniu amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem były nieznaczne i zgodne z farmakologicznym mechanizmem działania poszczególnych składników stosowanych w monoterapii. Walsartan zawarty w produkcie leczniczym łagodził działanie hydrochlorotiazydu zmniejszając stężenie potasu.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem oraz poszczególnych substancji czynnych wymieniono w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością.

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość			
		Amlodypina /walsartan/ HCT	Amlodypina	Walsartan	HCT
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak koleczystokomórkowy skóry)	--	--	--	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza, niewydolność szpiku kostnego	--	--	--	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	--	--	Częstość nieznana	--
	Niedokrwistość hemolityczna	--	--	--	Bardzo rzadko
	Leukopenia	--	Bardzo rzadko	--	Bardzo rzadko
	Neutropenia	--	--	Częstość nieznana	--
	Małopłytkowość, czasami z płamicą	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	--	--	--	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu	Jadłowstręt	Niezbyt często	--	--	--

i odżywiania	Hiperkalcemia	Niezbyt często	--	--	Rzadko
	Hiperglikemia	--	Bardzo rzadko	--	Rzadko
	Hiperlipidemia	Niezbyt często	--	--	--
	Hiperurykemia	Niezbyt często	--	--	Często
	Zasadowica hipochloremiczna	--	--	--	Bardzo rzadko
	Hipokaliemia	Często	--	--	Bardzo często
	Hipomagnezemia	--	--	--	Często
	Hiponatremia	Niezbyt często	--	--	Często
	Pogorszenia statusu metabolicznego w cukrzycy	--	--	--	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja	--	Niezbyt często	--	Rzadko
	Bezsenność/zaburzenia snu	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Rzadko
	Zmiany nastroju	--	Niezbyt często	--	--
	Spłątanie	--	Rzadko	--	--
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji	Niezbyt często	--	--	--
	Zawroty głowy	Często	Często	--	Rzadko
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego związane ze zmianą pozycji ciała, zawroty głowy podczas wysiłku	Niezbyt często	--	--	--
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia pozapiramidowe	--	Częstość nieznana	--	--
	Ból głowy	Często	Często	--	Rzadko
	Hipertonia	--	Bardzo rzadko	--	--
	Letarg	Niezbyt często	--	--	--
	Parestezja	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Rzadko
	Neuropatia obwodowa, neuropatia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	--	--
	Senność	Niezbyt często	Często	--	--
	Omdlenie	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Drżenie	--	Niezbyt często	--	--
	Niedoczulica	--	Niezbyt często	--	--
Zaburzenia oka	Ostra jaskra zamkniętego kąta	--	--	--	Częstość nieznana
	Zaburzenia widzenia	--	Niezbyt często	--	--
	Oslabienie wzroku	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Rzadko
	Nadmierne nagromadzenie	--	--	--	Częstość

	płynu między naczyniówką a twardówką				nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	--	Niezbyt często	--	--
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	--	Często	--	--
	Tachykardia	Niezbyt często	--	--	--
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)	--	Bardzo rzadko	--	Rzadko
	Zawał mięśnia sercowego	--	Bardzo rzadko	--	--
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy i szyi	--	Często	--	--
	Niedociśnienie tętnicze	Często	Niezbyt często	--	--
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	--	--	Często
	Zapalenie żyły, zakrzepowe zapalenie żyły	Niezbyt często	--	--	--
	Zapalenie naczyń krwionośnych	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	--
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często	--
	Duszność	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc, zapalenie płuc	--	--	--	Bardzo rzadko
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)	--	--	--	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	--	Niezbyt często	--	--
	Podrażnienie gardła	Niezbyt często	--	--	--
Zaburzenia żołądka i jelit	Odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	Przykry oddech	Niezbyt często	--	--	--
	Zmiany rytmu wypróżnień	--	Niezbyt często	--	--
	Zaparcie	--	--	--	Rzadko
	Zmniejszenie apetytu	--	--	--	Często
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Rzadko
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Niestrawność	Często	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	--	Bardzo rzadko	--	--
	Rozrost dziąseł	--	Bardzo rzadko	--	--
	Nudności	Niezbyt często	Często	--	Często
	Zapalenie trzustki	--	Bardzo	--	Bardzo

			rzadko		rzadko
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	--	Bardzo rzadko**	Częstość nieznana	--
	Zapalenie wątroby	--	Bardzo rzadko	--	--
	Wewnątrzwątrobowy zastój żółci, żółtaczk	--	Bardzo rzadko	--	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	--	Niezbyt często	--	--
	Obrzęk naczynioruchowy	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	--
	Pęcherzowe zapalenie skóry	--	--	Częstość nieznana	--
	Reakcje przypominające skórny toczень rumieniowaty, reaktywacja skórny tocznia rumieniowatego	--	--	--	Bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy	--	Bardzo rzadko	--	Częstość nieznana
	Osutka	--	Niezbyt często	--	--
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Reakcja nadwrażliwości na światło*	--	Bardzo rzadko	--	Rzadko
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana	--
	Plamica	--	Niezbyt często	--	Rzadko
	Wysypka	--	Niezbyt często	Częstość nieznana	Często
	Odbarwienie skóry	--	Niezbyt często	--	--
	Pokrzywka i inne formy wysypki	--	Bardzo rzadko	--	Często
	Martwicze zapalenie naczyń i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	--	Częstość nieznana	--	Bardzo rzadko
	Złuszczające zapalenie skóry	--	Bardzo rzadko	--	--
	Zespół Stevensa-Johnsona	--	Bardzo rzadko	--	--
Obrzęk Quinckego	--	Bardzo rzadko	--	--	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	--	Niezbyt często	--	--
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	--	--	--
	Skurcze mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Częstość nieznana
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często	--	--	--
	Ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana	--

	Ból w kończynie	Niezbyt często	--	--	--
	Obrzęk kostek	--	Często	--	--
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często	--	Częstość nieznana	--
	Zaburzenia oddawania moczu	--	Niezbyt często	--	--
	Oddawanie moczu w nocy	--	Niezbyt często	--	--
	Częstomocz	Często	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia czynności nerek	--	--	--	Częstość nieznana
	Ostra niewydolność nerek	Niezbyt często	--	--	Częstość nieznana
	Niewydolność i zaburzenia czynności nerek	--	--	Częstość nieznana	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Często
	Ginekomastia	--	Niezbyt często	--	--
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Abazja, zaburzenia chodu	Niezbyt często	--	--	--
	Oslabienie	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Częstość nieznana
	Odczucie dyskomfortu, złe samopoczucie	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Wyczerpanie	Często	Często	Niezbyt często	--
	Niesercowy ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Obrzęk	Często	Często	--	--
	Ból	--	Niezbyt często	--	--
	Gorączka	--	--	--	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie lipidów we krwi	--	--	--	Bardzo często
	Zwiększne stężenie azotu mocznikowego we krwi	Niezbyt często	--	--	--
	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	Niezbyt często	--	--	--
	Glukozuria	--	--	--	Rzadko
	Zmniejszone stężenie potasu we krwi	Niezbyt często	--	--	--
	Zwiększone stężenie potasu we krwi	--	--	Częstość nieznana	--
	Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Zmniejszenie masy ciała	--	Niezbyt często	--	--

\* Patrz „Nadwrażliwość na światło” w punkcie 4.4

\*\* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką hydrochlorotiazidu a występowaniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań

niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

##### Objawy

Brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z możliwością wystąpienia częstoskurczu odruchowego. W związku ze stosowaniem amlodypiny opisywano znaczące i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, które może prowadzić do zakończonego zgonem wstrząsu.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomaganego oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

##### Leczenie

###### *Amlodypina z walsartanem i hydrochlorotiazylem*

Klinicznie istotne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem produktu Dipperam HCT wymaga aktywnego leczenia wspomagającego układ krążenia, w tym częstego kontrolowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn i utrzymywania odpowiedniej objętości płynu w układzie krążenia oraz diurezy. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne (pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego podania). Dożylnie podany glukonian wapnia może wpłynąć na odwrócenie skutków blokady kanału wapniowego.

###### *Amlodypina*

Jeśli produkt leczniczy został przyjęty niedawno, można rozważyć wywołanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka. Wykazano, że podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub do dwóch godzin po zażyciu amlodypiny znacząco zmniejsza jej wchłanianie. Usunięcie amlodypiny z organizmu metodą hemodializy jest mało prawdopodobne.

###### *Walsartan*

Usunięcie walsartanu z organizmu metodą hemodializy jest mało prawdopodobne.

###### *Hydrochlorotiazyd*

Przedawkowanie hydrochlorotiazylu wiąże się z niedoborem elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) i odwodnieniem w wyniku nadmiernej diurezy. Najczęściej występującymi przedmiotowymi i podmiotowymi objawami przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze i (lub) nasilić zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwaritmicznych.

Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyl usuwany jest z organizmu metodą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, inne leki złożone; kod ATC: C09DX01

#### Mechanizm działania

Produkt leczniczy Dipperam HCT łączy trzy działające przeciwnadciśnieniowo składniki o dopełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Amlodypina należy do grupy antagonistów kanału wapniowego, walsartan do grupy antagonistów receptora angiotensyny II, a hydrochlorotiazyd do tiazydowych leków moczopędnych. Połączenie tych substancji ma dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe.

#### Amlodypina/Walsartan/Hydrochlorotiazyd

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem oceniano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w badaniu z aktywną kontrolą i podwójnie ślełą próbą. Łącznie 2271 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego nadciśnieniem tętniczym (średnie wyjściowe skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi wynosiło 170/107 mmHg) otrzymywało amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg; walsartan z HCT w dawce 320 mg + 25 mg; amlodypinę z walsartanem w dawce 10 mg + 320 mg lub hydrochlorotiazyd z amlodypiną w dawce 25 mg + 10 mg. Na początku badania pacjentom podawano leczenie skojarzone w mniejszych dawkach, następnie dawki te stopniowo zwiększano do uzyskania pełnych dawek w 2. tygodniu leczenia.

W tygodniu 8. średnie zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi wyniosło 39,7/24,7 mmHg po podaniu amlodypiny z walsartanem i HCT, 32,0/19,7 mmHg po podaniu walsartanu z HCT, 33,5/21,5 mmHg po podaniu amlodypiny z walsartanem i 31,5/19,5 mmHg po podaniu amlodypiny z HCT. Potrójna terapia skojarzona zmniejszała rozkurczowe i skurczowe ciśnienie tętnicze istotnie statystycznie lepiej niż każda z trzech podwójnych terapii skojarzonych. Zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu amlodypiny z walsartanem i HCT było o 7,6/5,0 mmHg większe niż po zastosowaniu walsartanu z HCT, o 6,2/3,3 mmHg większe niż po zastosowaniu amlodypiny z walsartanem i o 8,2/5,3 mmHg większe niż po zastosowaniu amlodypiny z HCT. Pełne działanie hipotensyjne uzyskano po 2 tygodniach leczenia maksymalnymi dawkami amlodypiny z walsartanem i HCT. U statystycznie większego odsetka pacjentów otrzymujących amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem (71%) uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego (<140/90 mmHg) w porównaniu z każdą z trzech podwójnych terapii skojarzonych (45-54%) ( $p < 0,0001$ ).

W podgrupie 283 pacjentów poddanych ambulatoryjnej kontroli ciśnienia tętniczego zaobserwowano klinicznie i statystycznie większe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w ciągu 24 godzin po zastosowaniu potrójnej terapii skojarzonej niż po zastosowaniu walsartanu z HCT, walsartanu z amlodypiną i HCT z amlodypiną.

#### Amlodypina

##### Mechanizm działania

Amlodypina (składnik produktu leczniczego Dipperam HCT) hamuje przezłonowe wejście jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co powoduje zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi.

##### Działania farmakodynamiczne

Dane doświadczalne wskazują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni przez specjalne kanały jonowe.

Amlodypina podawana w dawkach terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje

rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Wraz z obniżeniem ciśnienia tętniczego podczas długotrwałego podawania nie następuje istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężenia amin katecholowych w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u starszych pacjentów.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek amlodypina w dawkach terapeutycznych powodowała zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego i zwiększenie współczynnika przesączania kłębuszkowego z efektywnym nerkowym przepływem osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub wystąpienia białkomoczu.

Tak jak w przypadku innych leków blokujących kanały wapniowe, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u leczonych amlodypiną pacjentów z prawidłową czynnością komór wykazywały zazwyczaj niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na  $dp/dt$  lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych amlodypina w zakresie dawek terapeutycznych nie wykazywała u zdrowych zwierząt i ludzi ujemnego działania inotropowego, a u ludzi nawet po podaniu razem z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których pacjentom z nadciśnieniem lub dławicą piersiową podawano amlodypinę w skojarzeniu z beta-adrenolitykami, nie obserwowano niepożądanego działania na parametry elektrokardiograficzne.

Amlodypinę badano u pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, dławicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą niedokrwienną serca.

#### Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

##### Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Randomizowane badanie chorobowości i śmiertelności z podwójnie ślełą próbą (ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) miało na celu porównanie nowszych terapii: amlodypiną (antagonista kanałów wapniowych) w dawce 2,5-10 mg/dobę lub lizynoprylem (inhibitor ACE) w dawce 10-40 mg/dobę, jako leczenia pierwszego rzutu, z tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg/dobę, u pacjentów z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym.

Łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (w wieku 55 lat lub starszych) poddano randomizacji, a następnie obserwowano przez średnio 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) albo udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Na pierwszorzędowy punkt końcowy składały się choroba niedokrwienność serca zakończona zgonem lub niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego między leczeniem z zastosowaniem amlodypiny a terapią z użyciem chlorotalidonu: współczynnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlorotalidonu (10,2% wobec 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z dowolnej przyczyny między leczeniem amlodypiną a terapią chlorotalidonem (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ ).

#### Walsartan



### Mechanizm działania

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na podtyp receptora AT<sub>1</sub>, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II.

### Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne zmniejszenie ciśnienia krwi uzyskuje się w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania dowolnej dawki maksymalne obniżenie ciśnienia krwi osiągnięte jest zazwyczaj w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

### Hydrochlorotiazyd

#### Mechanizm działania

Miejscem działania tiazydowych leków moczopędnych jest głównie początkowy odcinek kanalika dystalnego w nefronie (kanalik dystalny kręty). Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, który jest głównym miejscem wiązania odpowiedzialnym za działanie moczopędne tiazydów oraz hamowanie transportu Na-Cl w dystalnym kanaliku krętym. Mechanizm działania tiazydowych leków moczopędnych polega na blokowaniu kotransportera sodowo-chlorkowego (Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>), prawdopodobnie poprzez kompetycyjne blokowanie miejsca wiążącego jony Cl<sup>-</sup>, co wpływa na procesy wchłaniania zwrotnego elektrolitów. Bezpośrednie działanie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równym stopniu, a pośrednio, w wyniku działania moczopędnego, zmniejsza się objętość osocza ze zwiększeniem aktywności reninowej osocza, zwiększeniem wydzielania aldosteronu, utratą potasu w moczu i zmniejszeniem jego stężenia w surowicy.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych stwierdzono kumulacyjny, zależny od dawki związek między stosowaniem hydrochlorotiazydu a nieczerniakowymi nowotworami złośliwymi skóry (NMSC). Do jednego badania włączono populację obejmującą 71 533 przypadki raka podstawnokomórkowego (BCC) i 8629 przypadków raka kolczystokomórkowego (SCC), którym przyporządkowano odpowiednio 1 430 833 i 172 462 przypadki z populacji kontrolnej. Przyjęcie dużych dawek hydrochlorotiazydu (skumulowana dawka  $\geq 50\ 000$  mg) było związane ze skorygowanym ilorazem szans (OR) wynoszącym 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) dla BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) dla SCC. Inne badanie wykazało możliwy związek między nowotworem wargi (SCC) a narażeniem na hydrochlorotiazyd: 633 przypadki nowotworu wargi (SCC) przyporządkowano 63 067 przypadkom z populacji kontrolnej, posługując się strategią doboru próby z grupy ryzyka. Wykazano związek między skumulowaną dawką a reakcją, przy czym skorygowana wartość OR wynosząca 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) dla osób, które kiedykolwiek stosowały lek, zwiększyła się do 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużych dawek leku (~25 000 mg) i 7,7 (5,7-10,5) dla największej skumulowanej dawki (~100 000 mg); patrz także punkt 4.4.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Dipperam HCT we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w samoistnym nadciśnieniu tętniczym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

#### Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania: ONTARGET (ang. Ongoing Telmistaartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE i ARB.

Badanie ONTARGET przeprowadzono u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub

chorobą naczyń mózgowych w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 z udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D przeprowadzono z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu w odniesieniu do nerek i (lub) układu sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności, podczas gdy obserwowano zwiększone w porównaniu z monoterapią ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego. Ze względu na podobne właściwości farmakodynamiczne tych leków, powyższe wyniki mają również znaczenie dla innych inhibitorów ACE i leków z grupy ARB.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE i leków z grupy ARB (patrz punkt 4.4).

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub lekiem z grupy ARB u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z oboma. Badanie zostało przedwcześnie przerwane e względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo. W grupie otrzymującej aliskiren częściej również niż w grupie placebo zgłaszano działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane będące przedmiotem zainteresowania (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Liniowość

Amlodypina, walsartan i hydrochlorotiazyd charakteryzują się liniową farmakokinetyką.

### Amlodypina z walsartanem i hydrochlorotiazydem

Po doustnym podaniu amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem maksymalne stężenie w osoczu amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu u zdrowych dorosłych osób osiągnane jest po, odpowiednio, 6-8 godzinach, 3 godzinach 2 godzinach. Szybkość i zakres wchłaniania amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu z produktu złożonego zawierającego te trzy substancje czynne są takie same, jak po ich podaniu w osobnych produktach leczniczych.

### Amlodypina

#### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym samej amlodypiny w dawkach terapeutycznych maksymalne stężenie w osoczu osiągnane jest w ciągu 6-12 godzin. Obliczono, że bezwzględna biodostępność wynosi od 64% do 80%. Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

#### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z zastosowaniem amlodypiny wykazały, że około 97,5% substancji czynnej we krwi związane jest z białkami osocza.

#### *Metabolizm*

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów.

#### *Eliminacja*

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu osiąga stan stacjonarny po stałym podawaniu przez 7-8 dni. W moczu wydalane jest 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów.

### Walsartan

#### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenia w osoczu osiągnęte są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza ekspozycję na walsartan (mierzoną jako AUC) o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, chociaż od około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu jest podobne u osób po posiłku i u pacjentów na czczo. Ze zmniejszeniem wartości AUC nie następuje jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać zarówno z pokarmem, jak i bez.

#### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że nie podlega on znacznej dystrybucji do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

#### *Metabolizm*

Walsartan nie podlega znacznemu metabolizmowi, gdyż w postaci metabolitów stwierdza się tylko około 20% dawki. W osoczu zidentyfikowano małe stężenia hydroksy metabolitu (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

#### *Eliminacja*

Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  godziny i  $t_{1/2\beta}$  około 9 godzin). Walsartan wydalany jest przede wszystkim z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### Hydrochlorotiazyd

#### *Wchłanianie*

Wchłanianie hydrochlorotiazidu po podaniu doustnym przebiega szybko ( $t_{max}$  wynosi około 2 godzin). Zwiększenie średniej wartości pola pod krzywą AUC przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawek w zakresie terapeutycznym.

Pokarm wpływa w niewielkim stopniu (jeśli w ogóle) na wchłanianie hydrochlorotiazidu. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazidu po podaniu doustnym wynosi 70%.

#### *Dystrybucja*

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4 do 8 l/kg. Hydrochlorotiazyd wiąże się w krążeniu z białkami surowicy (40-70%), głównie z albuminą. Ponadto hydrochlorotiazyd kumuluje się w erytrocytach w ilości około 3 razy większej niż w osoczu.

#### *Metabolizm*

Hydrochlorotiazyd jest eliminowany głównie w postaci niezmienionej.

#### *Eliminacja*

Hydrochlorotiazyd usuwany jest z osocza z końcowym okresem półtrwania wynoszącym średnio od 6 do 15 godzin. Kinetyka hydrochlorotiazidu nie zmienia się po podaniu wielokrotnym, a przy dawkowaniu raz na dobę kumulacja jest minimalna. Ponad 95% wchłoniętej dawki hydrochlorotiazidu wydalane jest w postaci niezmienionej w moczu. Klirens nerkowy tworzą bierne przesączanie oraz czynne wydzielanie do kanalika nerkowego.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)*

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

#### *Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starszych)*

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych i u starszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do

zmniejszania się, co powoduje zwiększanie się pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnia wartość ogólnoustrojowego AUC dla walsartanu jest większa o 70% u osób w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego podczas zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności.

U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednak nie miało to żadnego znaczenia klinicznego.

Ograniczona ilość danych wskazuje na zmniejszony klirens ustrojowy hydrochlorotiazydu u osób w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami.

Ponieważ wszystkie trzy substancje czynne są równie dobrze tolerowane przez młodszych i starszych pacjentów, u osób w podeszłym wieku zaleca się zwykły schemat dawkowania (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę amlodypiny.

Zgodnie z oczekiwaniami wobec substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osocznego, nie odnotowano korelacji między czynnością nerek a całkowitym wpływem walsartanu na organizm.

Z tego względu pacjenci z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek mogą otrzymywać zwykłą dawkę początkową (patrz punkty 4.2 i 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek średnie maksymalne stężenia w osoczu i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone, a szybkość wydalania w moczu zmniejszona. U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zwiększenie 8-krotne. Stosowanie produktu Dipperam HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, bezmoczem lub dializowanych (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest średnio dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Ze względu na zawartość walsartanu, stosowanie produktu Dipperam HCT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Amlodypina z walsartanem i hydrochlorotiazydem

W szeregu nieklinicznych badań dotyczących bezpieczeństwa, które przeprowadzono na kilku gatunkach zwierząt, którym podawano amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd, walsartan z hydrochlorotiazydem, amlodypinę z walsartanem oraz amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem, nie dowiedziono toksycznego działania ogólnoustrojowego ani w odniesieniu do narządów docelowych, które mogłyby niekorzystnie wpływać na kliniczne zastosowanie produktu Dipperam HCT u ludzi.

Przeprowadzono trwające do 13 tygodni niekliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa u szczurów, którym podawano amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem. To leczenie skojarzone spowodowało u badanych zwierząt przewidywane zmniejszenie masy czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu i retikulocytów), zwiększenie stężenia mocznika w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwiększenie liczby komórek przykłębuszkowych (JG) w nerkach oraz miejscowe nadżerki w żołądku

gruczolowym. Wszystkie te zmiany były odwracalne po 4-tygodniowym okresie zdrowienia i uznano, że są wynikiem nasilenia działań farmakologicznych.

Nie oceniano działania genotoksycznego ani rakotwórczego połączenia amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem, gdyż nie wykazano jakichkolwiek interakcji między tymi substancjami, które od dawna znajdują się w obrocie. Badania genotoksycznego i rakotwórczego działania samej amlodypiny i samego walsartanu dały ujemny wynik.

### Amlodypina

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

Badania wpływu na reprodukcję u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach w przybliżeniu 50-krotnie większych od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

#### *Zaburzenia płodności*

W badaniu na szczurach nie stwierdzono, aby amlodypina (podawana samcom przez 64 dni i samicom przez 14 dni przed parowaniem w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę [8 razy\* większych w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg]) wpływała na płodność. W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano przez 30 dni amlodypiny bezylan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi (w przeliczeniu na mg/kg mc.), stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, a także zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

#### *Rakotwórczość, mutageneza*

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata w takiej ilości, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała\*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

\*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

### Walsartan

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów dawki toksyczne dla matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, w mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie wartości parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, rozrost kanalików nerkowych i bazofilii u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małą marmozet przy stosowaniu porównywalnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, zwłaszcza w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie azotu mocznika i kreatyniny we krwi.

U obu gatunków zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany były spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który wywołuje długotrwałe niedociśnienie tętnicze, szczególnie u marmozet. W przypadku stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma znaczenia.

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typ A)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka:

*Tabletki 5 mg + 160 mg + 12,5 mg*

Hypromeloza (typ 2910)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 4000

Talk

*Tabletki 10 mg + 160 mg + 12,5 mg*

Hypromeloza (typ 2910)

Makrogol 4000

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

*Tabletki 5 mg + 160 mg + 25 mg*

Hypromeloza (typ 2910)

Makrogol 4000

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

*Tabletki 10 mg + 160 mg + 25 mg*

Hypromeloza (typ 2910)

Makrogol 4000

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

*Tabletki 10 mg + 320 mg + 25 mg*

Hypromeloza (typ 2910)

Makrogol 4000

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

2 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Opakowania wielokrotne zawierają 280 tabletek (20 opakowań, każde po 14 tabletek powlekanych).

Blister jednodawkowy z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 28x1, 56x1, 98x1 lub 280x1 tabletki powlekane.

Opakowania wielokrotne zawierają 280 tabletek (4 opakowania, każde po 70x1 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg	Pozwolenie nr 25493
Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg	Pozwolenie nr 25494
Dipperam HCT, 5 mg + 160 mg + 25 mg	Pozwolenie nr 25495
Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 25 mg	Pozwolenie nr 25496
Dipperam HCT, 10 mg + 320 mg + 25 mg	Pozwolenie nr 25497

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.08.2019

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.07.2022 r.