REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dipperam 5 mg/80 mg comprimate filmate
Dipperam 5 mg/160 mg comprimate filmate
Dipperam 10 mg/160 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 80 mg.
Fiecare comprimat filmat conţine amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 160 mg.
Fiecare comprimat filmat conţine amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) şi valsartan 160 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

5 mg/80 mg comprimate filmate:
Comprimate filmate de culoare galben închis, rotunde, cu margini teșite, marcate cu „NVR” pe o faţă şi cu „NV” pe cealaltă față.
Dimensiune aproximativă: diametru 8,2 mm.

5 mg/160 mg comprimate filmate:
Comprimate filmate de culoare galben închis, ovale, cu margini teșite, marcate cu „NVR” pe o faţă şi cu „ECE” pe cealaltă față.
Dimensiune aproximativă: 14,2 mm (lungime) x 5,7 mm (lățime).

10 mg/160 mg comprimate filmate:
Comprimate filmate de culoare galben deschis, ovale, cu margini teșite, marcate cu „NVR” pe o faţă şi cu „UIC” pe cealaltă față.
Dimensiune aproximativă: 14,2 mm (lungime) x 5,7 mm (lățime).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

Dipperam este indicat pentru administrare la adulţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină sau valsartan.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Doza recomandată de Dipperam este de un comprimat pe zi.

Dipperam 5 mg/80 mg poate fi administrat pacienţilor a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 5 mg sau valsartan 80 mg.

Dipperam 5 mg/160 mg poate fi administrat pacienţilor a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 5 mg sau valsartan 160 mg.

Dipperam 10 mg/160 mg poate fi administrat pacienţilor a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 10 mg sau valsartan 160 mg sau cu Dipperam 5 mg/160 mg.

Dipperam poate fi administrat cu sau fără alimente.

Se recomandă ajustarea individuală a dozelor componentelor (şi anume amlodipină şi valsartan) înainte de alegerea combinaţiei cu doză fixă. Poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinaţia cu doză fixă, când se consideră adecvat din punct de vedere clinic.

Pentru comoditate, pacienţii cărora li se administrează valsartan şi amlodipină sub formă de comprimate/capsule separate pot fi trecuţi la tratamentul cu Dipperam având componentele în aceleaşi doze.

Insuficienţă renală
Nu există date clinice disponibile la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice de potasiu şi creatinină în cazul insuficienţei renale moderate.

Insuficienţă hepatică
Administrarea Dipperam este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Se recomandă prudenţă la administrarea Dipperam pacienţilor cu insuficienţă hepatică sau cu tulburări biliare obstructive (vezi pct. 4.4). La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, fără colestază, doza maximă recomandată de valsartan este de 80 mg. Nu au fost stabilite recomandări cu privire la dozele de amlodipină pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Când pacienţii hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficienţă hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau Dipperam, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv cea mai mică doză a componentei amlodipină.

Pacienţii vârstnici (vârsta de 65 ani şi peste)
Este necesară prudenţă când se cresc dozele la pacienţii vârstnici. Când pacienţii vârstnici hipertensivi (vezi pct. 4.1) trec la tratamentul cu amlodipină sau Dipperam, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv cea mai mică doză a componentei amlodipină.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Dipperam la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare
Administrare orală.
Se recomandă administrarea Dipperam cu apă.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţele active, la derivaţi ai dihidropiridinei, sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

- Insuficienţă hepatică severă, ciroză biliară sau colestază.
- Administrarea concomitentă a Dipperam cu medicamente care conţin aliskiren la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG <60 ml/min/1,73 m^2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1).
- Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6).
- Hipotensiune arterială severă.
- Şoc (inclusiv şoc cardiogen).
- Obstrucţie a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă şi stenoză aortică severă).
- Insuficienţă cardiacă instabilă hemodinamic, după un infarct miocardic acut.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Nu au fost evaluate siguranţa si eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

Sarcină
Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor de angiotensină II (ARAII) nu trebuie iniţiat în timpul sarcinii. Cu excepţia cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esenţială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Pacienţi cu depleţie sodică şi/sau volemică
S-a observat o hipotensiune arterială pronunţată în cazul a 0,4% dintre pacienţii cu hipertensiune arterială fără complicaţii, care au fost trataţi cu amlodipină/valsartan în cadrul studiilor placebo controlate. În cazul pacienţilor cu sistemul renină-angiotensină activat (cum sunt pacienţii cu depleţie volemică şi/sau sodică cărora li se administrează doze mari de diuretice) cărora li se administrează inhibitori ai receptorilor angiotensinei, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Se recomandă corectarea acestor depleţii înainte de administrarea Dipperam sau o supraveghere medicală atentă la începutul tratamentului.

Dacă apare hipotensiune arterială după administrarea Dipperam, pacientul trebuie menţinut în poziţie orizontală şi, dacă este cazul, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

Hiperpotasemie
Utilizarea concomitentă cu suplimente cu potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituente minerale care conţin potasiu sau alte medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică a potasiului (heparina, etc.) trebuie realizată cu prudenţă şi cu monitorizarea frecventă a concentraţiilor plasmatice ale potasiului.

Stenoză a arterei renale
Dipperam trebuie utilizat cu prudenţă în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienţii cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic, deoarece concentrațiile plasmatice ale ureei şi creatininei pot creşte la aceşti pacienţi.

Transplant renal
Până în prezent nu există date privind siguranţa utilizării amlodipină/valsartan la pacienţii cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

Insuficienţă hepatică
Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă. Timpul de înjumătăţire plasmatică al amlodipinei este prelungit şi valorile ASC sunt mai mari la pacienţii cu insuficienţă hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Se recomandă prudenţă la administrarea Dipperam la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată sau cu tulburări biliare obstructive.

În cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, fără colestază, doza maximă recomandată de valsartan este de 80 mg.

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei de Dipperam la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (RFG >30 ml/min/1,73 m^2). Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi ale creatininei în cazul insuficienţei renale moderate.

Hiperaldosteronism primar
Pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu trebuie trataţi cu valsartan, antagonist al angiotensinei II, pentru că sistemul lor renină-angiotensină este influențat de afecţiunea de bază.

Angioedem
A fost raportat angioedem, inclusiv edem al laringelui şi glotei, care a determinat obstrucţia căilor respiratorii şi/sau umflare a feţei, buzelor, faringelui şi/sau limbii la pacienţii trataţi cu valsartan. Unii dintre aceşti pacienţi au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ai ECA. Administrarea Dipperam trebuie întreruptă imediat la pacienţii care prezintă angioedem şi nu trebuie reluată.

Angioedem interstinal
Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții trataţi cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, [inclusiv valsartan] (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Dacă angioedemul intestinal este diagnosticat, tratamentul cu valsartan trebuie întrerupt și trebuie inițiată monitorizarea adecvată până la dispariția completă a simptomelor.

Insuficienţă cardiacă/ post infarct miocardic
Ca o consecinţă a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aştepta modificări ale funcţiei renale în cazul persoanelor predispuse. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă a căror funcţie renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitori ai ECA şi cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie şi/sau azotemie progresivă şi (rar) cu insuficienţă renală acută şi/sau cu deces. S-au raportat efecte similare şi în cazul valsartanului. Evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă sau post infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcţiei renale.

În cadrul unui studiu de lungă durată (PRAISE-2), controlat cu placebo, efectuat la pacienţi cu insuficienţă cardiacă de grad III şi IV NYHA (Clasificarea Asociaţiei Cardiologilor din New York), cu etiologie non-ischemică, trataţi cu amilodipină, amlodipina a fost asociată cu creşterea numărului de raportări de edem pulmonar, în ciuda unor diferenţe nesemnificative privind incidenţa agravării insuficienţei cardiace, comparativ cu placebo.

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, deoarece acestea pot creşte riscul apariţiei altor evenimente cardiovasculare şi mortalitatea.

Stenoză valvulară aortică şi mitrală
Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauţie deosebită la pacienţii care prezintă stenoză mitrală sau stenoză aortică semnificativă care nu este de grad înalt.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)
Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi BRA nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Combinația amlodipină/valsartan nu a fost studiată la nicio altă grupă de pacienţi, cu excepţia pacienţilor cu hipertensiune arterială.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacţiuni frecvente ale acestei combinaţii în doză fixă
Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile amlodipină/valsartan cu alte medicamente.

A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente
Alte medicamente antihipertensive
Medicamentele antihipertensive utilizate frecvent (de exemplu alfablocante, diuretice) şi alte medicamente care pot determina reacţii adverse hipotensive (de exemplu antidepresive triciclice, alfablocante utilizate în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată) pot creşte efectul antihipertensiv al combinaţiei în doză fixă.

Interacţiuni legate de amlodipină
Nu este recomandată administrarea concomitentă
Grepfrut sau suc de grepfrut
Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienţi, determinând potenţarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

Se recomandă prudenţă în cazul utilizării concomitente
Inhibitori ai CYP3A4
Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creşterea uşoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificaţia clinică a acestor variaţii ale farmacocineticii poate fi mai pronunţată la pacienţii vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică şi ajustarea dozelor.

Inductori ai CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante [cum sunt carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, Hypericum perforatum)
La administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și reglarea dozei luată în considerare atât în timpul, cât și după tratamentul concomitent, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de ex. rifampicină, *Hypericum perforatum*).

Simvastatină
Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg concomitent cu simvastatină 80 mg a determinat o creştere cu 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienţii cărora li se administrează concomitent amlodipină.

Dantrolen (perfuzie)
La animale, după administrarea de verapamil şi administrarea intravenoasă de dantrolen, s-au observat cazuri de fibrilaţie ventriculară letală şi colaps cardiovascular, în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienţi cu predispoziţie pentru hipertermia malignă și la cei trataţi pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Tacrolimus

Există un risc de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus în cazul administrării concomitente cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea nivelurilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus atunci când este cazul.

A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente
Alte informaţii
În studiile clinice de interacţiune, amlodipina nu a influenţat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

Interacţiuni legate de valsartan
Nu este recomandată administrarea concomitentă
Litiu
S-au raportat creşteri reversibile ale concentraţiei plasmatice şi toxicităţii litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagonişti ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv valsartan. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor plasmatice ale litiului în timpul administrării concomitente. Dacă se administrează concomitent şi un diuretic, riscul apariţiei toxicităţii litiului poate continua să crească la administrarea Dipperam.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu, substituente minerale pentru regim hiposodat care conţin potasiu sau alte medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică a potasiului
În cazul în care se prescrie un medicament care influențează concentraţia plasmatică a potasiului concomitent cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice ale potasiului.

Se recomandă prudenţă în cazul utilizării concomitente
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi COX-2, acid acetilsalicilic (>3 g/zi) şi AINS non-selective
Când antagoniştii angiotensinei II se administrează concomitent cu AINS poate să apară atenuarea efectului antihipertensiv. Suplimentar, utilizarea concomitentă de antagonişti ai angiotensinei II şi AINS poate determina creşterea riscului de afectare a funcţiei renale şi creşterea concentraţiei plasmatice a potasiului. Astfel, se recomandă monitorizarea funcţiei renale la începutul tratamentului, precum şi hidratarea adecvată a pacientului.

Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux (ritonavir)
Rezultatele unui studiu *in vitro* pe ţesut hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 şi al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) poate creşte expunerea sistemică la valsartan.

Blocarea dublă a SRAA cu BRA, inhibitori ai ECA sau aliskiren
Datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Alte substanţe
În cazul monoterapiei cu valsartan nu s-au observat interacţiuni semnificative din punct de vedere clinic cu următoarele substanţe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxină, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Amlodipină
La om, siguranţa utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură şi când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă şi făt.

Valsartan
Utilizarea antagoniştilor receptorilor de angiotensină II (ARAII) nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ai ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere uşoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de antagonişti ai receptorilor de angiotensină II (ARAII), riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esenţială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, şi, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (funcţie renală diminuată, oligohidramnios, întârziere a osificării craniene) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcţiei renale şi a craniului.

Sugarii ai căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizaţi în ceea ce priveşte hipotensiunea arterială (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Alăptarea
Amlodipina se excretă în laptele matern. Proporția dozei materne primite de către sugari a fost estimată în intervalul 3 - 7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut. Nu sunt disponibile informații cu privire la administrarea Dipperam în timpul alăptării, prin urmare administrarea Dipperam nu este recomandată, fiind de preferat tratamente alternative cu un profil de siguranță mai bine stabilit, în special în timpul alăptării nou-născuților sau prematurilor.

Fertilitatea
Nu există studii clinice privind fertilitatea în cazul administrării combinației amlodipină/valsartan.

Valsartan
Valsartanul nu a avut reacţii adverse asupra funcţiei de reproducere la şobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg şi zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m^2 (calculele presupun administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi, la un pacient cu greutatea de 60 kg).

Amlodipină
La unii pacienţi trataţi cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potenţial al amlodipinei asupra fertilităţii nu sunt suficiente. Într-un studiu efectuat la şobolani s-au înregistrat reacţii adverse asupra fertilităţii la mascul (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Pacienţii care utilizează Dipperam şi conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie să aibă în vedere faptul că, uneori, pot să apară ameţeală sau fatigabilitate.

Amlodipina poate avea o influenţă mică sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienţii trataţi cu amlodipină prezintă ameţeli, cefalee, fatigabilitate sau greaţă, capacitatea de reacţie poate fi afectată.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Siguranţa administrării combinației amlodipină/valsartan a fost evaluată în cadrul a cinci studii clinice controlate, incluzând 5175 pacienţi, dintre care la 2613 s-a administrat valsartan în asociere cu amlodipină. Au fost identificate următoarele reacţii adverse ca fiind cele mai frecvente sau cele mai semnificative sau severe: rinofaringită, gripă, hipersensibilitate, cefalee, sincopă, hipotensiune arterială ortostatică, edem, edem cu godeu, edem facial, edem periferic, fatigabilitate, eritem facial, astenie şi bufeuri.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel
Reacţiile adverse au fost ordonate în funcţie de frecvenţă, folosind următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	**Reacţii adverse**	**Frecvenţă**		
		Amlodipină/ Valsartan	**Amlodipină**	**Valsartan**
Infecţii şi infestări	Rinofaringită	Frecvente	--	--
	Gripă	Frecvente	--	--
Tulburări hematologice şi limfatice	Scădere a valorilor hemoglobinei şi hematocritului	--	--	Cu frecvenţă necunoscută
	Leucopenie	--	Foarte rare	--
	Neutropenie	--	--	Cu frecvenţă necunoscută
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Rare	Foarte rare	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--
	Hiponatremie	Mai puţin frecvente	--	--
Tulburări psihice	Depresie	--	Mai puţin frecvente	--
	Anxietate	Rare	--	--
	Insomnie/tulburări de somn	--	Mai puţin frecvente	--
	Schimbări de dispoziţie	--	Mai puţin	--

			frecvente	
	Confuzie	--	Rare	--
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări de coordonare	Mai puţin frecvente	--	--
	Ameţeală	Mai puţin frecvente	Frecvente	--
	Ameţeală posturală	Mai puţin frecvente	--	--
	Disgeuzie	--	Mai puţin frecvente	--
	Sindrom extrapiramidal	--	Cu frecvenţă necunoscută	--
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--
	Hipertonie	--	Foarte rare	--
	Parestezie	Mai puţin frecvente	Mai puţin frecvente	--
	Neuropatie periferică, neuropatie	--	Foarte rare	--
	Somnolenţă	Mai puţin frecvente	Frecvente	--
	Sincopă	--	Mai puţin frecvente	--
	Tremor	--	Mai puţin frecvente	--
	Hipoestezie	--	Mai puţin frecvente	--
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	Rare	Mai puţin frecvente	--
	Afectare vizuală	Mai puţin frecvente	Mai puţin frecvente	--
Tulburări acustice şi vestibulare	Tinitus	Rare	Mai puţin frecvente	--
	Vertij	Mai puţin frecvente	--	Mai puţin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitaţii	Mai puţin frecvente	Frecvente	--
	Sincopă	Rare	--	--
	Tahicardie	Mai puţin frecvente	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară şi fibrilaţie atrială)	--	Foarte rare	--
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	--	Frecvente	--
	Hipotensiune arterială	Rare	Mai puţin frecvente	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puţin frecvente	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Tuse	Mai puţin frecvente	Foarte rare	Mai puţin frecvente
	Dispnee	--	Mai puţin frecvente	--
	Durere faringolaringiană	Mai puţin frecvente	--	--

	Rinită	--	Mai puţin frecvente	--
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară abdominală	Mai puţin frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente
	Modificare a tranzitului intestinal	--	Mai puţin frecvente	--
	Constipaţie	Mai puţin frecvente	--	--
	Diaree	Mai puţin frecvente	Mai puţin frecvente	--
	Xerostomie	Mai puţin frecvente	Mai puţin frecvente	--
	Dispepsie	--	Mai puţin frecvente	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--
	Greață	Mai puţin frecvente	Frecvente	--
	Pancreatită	--	Foarte rare	--
	Vărsături	--	Mai puţin frecvente	--
Tulburări hepatobiliare	Valori anormale ale testelor hepatice, inclusiv creştere a bilirubinemiei	--	Foarte rare*	Cu frecvenţă necunoscută
	Hepatită	--	Foarte rare	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puţin frecvente	--
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvenţă necunoscută
	Dermatită buloasă	--	--	Cu frecvenţă necunoscută
	Eritem	Mai puţin frecvente	--	--
	Eritem polimorf	--	Foarte rare	--
	Exantem	Rare	Mai puţin frecvente	--
	Hiperhidroză	Rare	Mai puţin frecvente	--
	Reacţie de fotosensibilitate	--	Mai puţin frecvente	--
	Prurit	Rare	Mai puţin frecvente	Cu frecvenţă necunoscută
	Purpură	--	Mai puţin frecvente	--
	Erupţii cutanate tranzitorii	Mai puţin frecvente	Mai puţin frecvente	Cu frecvenţă necunoscută
	Modificări ale culorii pielii	--	Mai puţin frecvente	--
	Urticarie şi alte forme de erupţii cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--
	Dermatită exfoliativă	--	Foarte rare	--
	Sindrom Stevens-Johnson	--	Foarte rare	--
	Edem Quincke	--	Foarte rare	--

	Necroliză epidermică toxică		Cu frecvenţă necunoscută	
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Artralgie	Mai puţin frecvente	Mai puţin frecvente	--
	Dureri de spate	Mai puţin frecvente	Mai puţin frecvente	--
	Edem la nivelul articulaţiilor	Mai puţin frecvente	--	--
	Spasme musculare	Rare	Mai puţin frecvente	--
	Mialgie	--	Mai puţin frecvente	Cu frecvenţă necunoscută
	Edem la nivelul gleznei	--	Frecvente	--
	Senzaţie de greutate	Rare	--	--
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Creştere a valorilor creatininei plasmatice	--	--	Cu frecvenţă necunoscută
	Tulburări de micţiune	--	Mai puţin frecvente	--
	Nicturie	--	Mai puţin frecvente	--
	Polachiurie	Rare	Mai puţin frecvente	--
	Poliurie	Rare	--	--
	Insuficienţă renală şi disfuncţie renală	--	--	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Impotenţă	--	Mai puţin frecvente	--
	Disfuncţie erectilă	Rare	--	--
	Ginecomastie	--	Mai puţin frecvente	--
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	Mai puţin frecvente	--
	Disconfort, stare generală de rău	--	Mai puţin frecvente	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente
	Edem facial	Frecvente	--	--
	Eritem facial tranzitoriu, bufeuri	Frecvente	--	--
	Durere toracică de etiologie non-cardiacă	--	Mai puţin frecvente	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--
	Edem periferic	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puţin frecvente	--
	Edem cu godeu	Frecvente	--	--
Investigaţii diagnostice	Creştere a concentraţiei plasmatice de potasiu	--	--	Cu frecvenţă necunoscută
	Creştere în greutate	--	Mai puţin frecvente	--
	Scădere în greutate	--	Mai puţin frecvente	--

* în principal corelate cu colestază

Informaţii suplimentare privind combinaţia în doză fixă

Edemul periferic, o reacţie adversă cunoscută la amlodipină, a fost observat, în general, cu o incidenţă mai mică la pacienţii cărora li s-a administrat combinaţia în doză fixă amlodipină/valsartan, decât la cei cărora li s-a administrat amlodipină în monoterapie. În studiile clinice dublu-orb, controlate, incidenţa edemului periferic în funcţie de doză a fost după cum urmează:

% pacienţilor care au prezentat edem periferic		**Valsartan (mg)**				
		0	40	80	160	320
Amlodipină (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	Nu este cazul	Nu este cazul	9,0	9,5

Incidenţa medie a edemului periferic, simetric distribuită pentru toate dozele, a fost 5,1% pentru combinaţia în doză fixă amlodipină/valsartan.

Informaţii suplimentare privind componentele individuale
Reacţiile adverse semnalate anterior pentru una dintre componentele individuale (amlodipină sau valsartan) pot constitui posibile reacţii adverse şi pentru combinația amlodipină/valsartan, chiar dacă nu au fost observate în timpul studiilor clinice sau în perioada ulterioară punerii pe piaţă.

Amlodipină

Frecvente	Somnolenţă, ameţeli, palpitaţii, dureri abdominale, greaţă, edem la nivelul gleznelor.
Mai puţin frecvente	Insomnie, tulburări ale dispoziţiei (inclusiv anxietate), depresie, tremor, tulburări ale gustului, sincopă, hipoestezie, tulburări de vedere (inclusiv diplopie), tinitus, hipotensiune arterială, dispnee, rinită, vărsături, dispepsie, alopecie, purpură, modificări ale culorii tegumentului, hiperhidroză, prurit, exantem, mialgie, crampe musculare, durere, tulburări ale micţiunii, creştere a frecvenţei micţiunilor, impotenţă, ginecomastie, dureri toracice, stare generală de rău, creştere în greutate, scădere în greutate.
Rare	Confuzie.
Foarte rare	Leucopenie, trombocitopenie, reacţii alergice, hiperglicemie, hipertonie, neuropatie periferică, infarct miocardic, tulburări ale ritmului cardiac (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară şi fibrilaţie atrială), vasculită, pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală, hepatită, icter, creştere a valorilor serice ale enzimelor hepatice*, angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate.
Cu frecvenţă necunoscută	Necroliză epidermică toxică.

* în principal corelate cu colestază

Au fost raportate cazuri excepţionale de sindrom extrapiramidal.

Valsartan

Foarte rare	Angioedem interstinal
Cu frecvenţă necunoscută	Scădere a valorii hemoglobinei, scădere a valorii hematocritului, neutropenie, trombocitopenie, creştere a valorii kaliemiei, creştere a valorilor indicatorilor funcţiei hepatice, inclusiv creştere a valorii bilirubinemiei, insuficienţă şi disfuncţie renală, creştere a valorii creatininei serice, angioedem, mialgie, vasculită, hipersensibilitate, inclusiv boală serică.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la:
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome
Nu există experienţă privind supradozajul cu amlodipină/valsartan. Principalul simptom al supradozajului cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată şi o stare de ameţeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilataţie periferică excesivă şi posibil tahicardie reflexă. S-au raportat hipotensiune arterială sistemică pronunţată, inclusiv şoc cu sfârşit letal la administrarea de amlodipină.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Abordare terapeutică
Dacă ingerarea a avut loc recent, se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoşi, imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei, reduce semnificativ absorbţia de amlodipină. Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu amlodipină/valsartan impune asigurarea de asistenţă cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecventă a funcţiilor cardiace şi respiratorii, aşezarea extremităţilor într-o poziţie superioară faţă de restul corpului şi supravegherea volumului circulant şi a cantităţii de urină produsă. Administrarea unui vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular şi a tensiunii arteriale, cu condiţia ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Este puţin probabil ca valsartanul şi amlodipina să fie eliminate prin hemodializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină; antagonişti ai angiotensinei II, combinaţii; antagonişti ai angiotensinei II şi blocanţi ai canalelor de calciu, codul ATC: C09DB01.

Dipperam conține o combinație de două substanțe active cu efect antihipertensiv, cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparţine clasei de antagonişti ai calciului, iar valsartanul clasei de antagonişti ai angiotensinei II. Asocierea acestor substanţe are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială mai mult decât oricare dintre componente în mod individual.

Amlodipină/Valsartan
Combinaţia în doză fixă de amlodipină şi valsartan produce o scădere aditivă a tensiunii arteriale, în funcţie de doză, în cadrul intervalului de doze terapeutice. Efectul antihipertensiv al unei singure doze de medicament care conține combinația s-a menţinut timp de 24 ore.

Studii placebo-controlate
Peste 1400 pacienţi hipertensivi au fost trataţi cu amlodipină/valsartan o dată pe zi în cadrul a două studii placebo controlate. Au fost recrutaţi adulţi cu hipertensiune arterială esenţială uşoară până la moderată, fără complicaţii (tensiunea arterială diastolică medie măsurată când pacientul este aşezat

≥95 şi <110 mmHg). Au fost excluşi pacienţii cu risc cardiovascular crescut - insuficienţă cardiacă, diabet zaharat de tip 1 şi de tip 2 insuficient controlat şi cu antecedente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral în decursul unui an.

Studii controlate activ, la pacienţi care nu au raspuns la monoterapie
Un studiu desfăşurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, cu grupuri paralele a evidenţiat normalizarea tensiunii arteriale (tensiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este aşezat <90 mmHg la finalul studiului) la pacienţii a căror afecţiune nu a fost controlată în mod adecvat cu valsartan 160 mg, la 75% dintre subiecţii trataţi cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg şi la 62% dintre subiecţii trataţi cu amlodipină/valsartan 5 mg/160 mg, comparativ cu 53% dintre subiecţii care au fost trataţi doar cu valsartan 160 mg. Adăugarea dozelor de amlodipină de 10 mg şi 5 mg a avut ca rezultat o scădere mai accentuată a tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu 6,0/4,8 mmHg şi respectiv cu 3,9/2,9 mmHg, în comparaţie cu pacienţii care au fost trataţi doar cu valsartan 160 mg.

Un studiu desfăşurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, cu grupuri paralele a evidenţiat normalizarea tensiunii arteriale (tensiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este aşezat <90 mmHg la finalul studiului) la pacienţii a căror afecţiune nu a fost controlată în mod adecvat cu amlodipină 10 mg, la 78% dintre subiecţii trataţi cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg, comparativ cu 67% dintre subiecţii care au fost trataţi doar cu amlodipină 10 mg. Adăugarea valsartanului 160 mg a avut ca rezultat o scădere mai accentuată a tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu 2,9/2,1 mmHg, comparativ cu pacienţii care au fost trataţi doar cu amlodipină 10 mg.

De asemenea, combinația amlodipină/valsartan a fost studiată în cadrul unui studiu controlat activ la 130 pacienţi hipertensivi cu tensiune arterială diastolică medie în poziţia aşezat ≥110 mmHg şi <120 mmHg. În cadrul acestui studiu (valoarea iniţială a tensiunii arteriale 171/113 mmHg), tratamentul cu doza de amlodipină/valsartan 5 mg/160 mg, ulterior crescută la doza de 10 mg/160 mg, a redus tensiunea arterială măsurată când pacientul este aşezat cu 36/29 mmHg, comparativ cu o reducere de 32/28 mmHg rezultată ca urmare a unui tratament cu doza de lisinopril/hidroclorotiazidă 10 mg/12,5 mg, ulterior crescută la 20 mg/12,5 mg.

În cadrul extensiilor de lungă durată a două studii, efectul combinației amlodipină/valsartan s-a menţinut timp de peste un an. Întreruperea bruscă a tratamentului cu combinația amlodipină/valsartan nu a fost asociată cu o creştere rapidă a tensiunii arteriale.

Vârsta, sexul, rasa sau indicele de masă corporală (≥30 kg/m^2, <30 kg/m^2) nu au influenţat răspunsul la tratamentul cu amlodipină/valsartan.

Combinația amlodipină/valsartan nu a fost studiată la nicio altă populaţie de pacienţi, cu excepţia pacienţilor cu hipertensiune arterială. Valsartanul a fost studiat la pacienţi post infarct miocardic şi cu insuficienţă cardiacă. Amlodipina a fost studiată la pacienţi cu angină pectorală stabilă cronică, cu angină pectorală vasospastică şi cu afecţiuni ale arterelor coronare documentate angiografic.

Amlodipină
Amlodipina din compoziția combinației amlodipină/valsartan inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace și vasculare. Mecanismul de acţiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenţei vasculare periferice şi scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât şi de cele non-dihidropiridinice. Funcţia contractilă a miocardului şi musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice la pacienţii cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism şi ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoţite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatice ale catecolaminelor în cazul utilizării de lungă durată.

Concentraţiile plasmatice se corelează cu efectul, atât la pacienţii tineri cât şi la cei vârstnici.

La pacienţii hipertensivi cu funcţie renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenţei vasculare renale, creşterea vitezei de filtrare glomerulară şi a debitului plasmatic renal real, fără modificarea fracţiei de filtrare sau a proteinuriei.

Ca şi în cazul altor blocanţi ai canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcţiei cardiace efectuate în timpul repausului și în timpul desfăşurării de activităţi fizice (sau mers) la pacienţii cu funcţie ventriculară normală trataţi cu amlodipină, au evidenţiat în general o mică creştere a indicelui cardiac, fără o influenţă semnificativă asupra dP/dt sau asupra presiunii sau volumului telediastolic la nivelul ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ când s-a administrat în dozele din intervalul terapeutic la animale şi voluntari sănătoşi, chiar şi atunci când a fost administrată concomitent la pacienți tratați cu betablocante.

Amlodipina nu a afectat funcţia sinoatrială nodală sau de conducere atrioventriculară la animale şi voluntari sănătoşi. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată concomitent cu betablocante la pacienţii diagnosticați fie cu hipertensiune arterială fie cu angină pectorală, nu s-au observat reacții adverse asupra parametrilor electrocardiogramei.

Utilizare la pacienţi cu hipertensiune arterială
A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv şi de reducere a concentraţiilor plasmatice ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie, faţă de terapia cu diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi, în hipertensiunea arterială uşoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienţi hipertensivi, cu vârsta de 55 de ani sau peste, au fost randomizaţi şi urmăriţi pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienţii prezentau cel puţin un factor de risc suplimentar privind afecţiunea coronariană, inclusiv: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau altă afecţiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentraţie plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul de evaluare finală principal a fost un compozit de boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferenţă semnificativă privind criteriul de evaluare finală principal între terapia pe bază de amlodipină şi terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90-1,07) p=0,65. Dintre criteriile de evaluare finale secundare, incidenţa insuficienţei cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul căruia i s-a administrat amlodipină, în comparaţie cu grupul căruia i s-a administrat clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38, IÎ 95% [1,25-1,52] p <0,001). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferenţă privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină şi terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 IÎ 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartan
Valsartanul este un antagonist puternic, specific al receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acţionează selectiv asupra receptorilor de subtip AT_1, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II. Concentraţiile plasmatice crescute de angiotensină II, ca urmare a blocării de către valsartan a receptorilor AT_1, pot stimula receptorii de subtip AT_2 care tind să contrabalanseze efectul receptorilor AT_1. Valsartanul nu a demonstrat o activitate agonistă parţială la nivelul receptorilor AT_1 şi are o afinitate mult mai mare (de aproximativ 20000 ori) pentru receptorul AT_1 decât pentru receptorul AT_2.

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută şi sub denumirea de kininază II, care transformă angiotensina I în angiotensină II şi degradează bradikinina. Având în vedere că nu s-a constatat existenţa unor efecte asupra ECA şi nici a potenţării bradikininei sau a substanţei P, este improbabilă asocierea

antagoniştilor angiotensinei II cu tusea. În cadrul studiilor clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidenţa tusei neproductive a fost semnificativ mai scăzută (p <0,05) la pacienţii trataţi cu valsartan, decât la cei trataţi cu inhibitor ECA (2,6% comparativ cu respectiv 7,9%). În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienţii cu antecedente de tuse neproductivă în timpul tratamentului cu inhibitori ECA, 19,5% dintre subiecţii din studiu trataţi cu valsartan şi 19,0% dintre cei trataţi cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre cei trataţi cu un inhibitor ECA (p <0,05). Valsartanul nu se leagă de sau nu blochează alţi receptori hormonali sau alte canale de ioni cunoscute ca fiind importante pentru reglarea activităţii cardiovasculare.

Administrarea valsartanului la pacienţii cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale, fără a modifica pulsul.

La majoritatea pacienţilor, declanşarea acţiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea orală a unei doze unice, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obţine în 4-6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice doză, se atinge în general după 2-4 săptămâni şi se menţine în timpul tratamentului de lungă durată. Întreruperea bruscă a tratamentului cu valsartan nu a fost asociată cu hipertensiune arterială de rebound sau cu alte evenimente clinice adverse.

Altele: Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)
Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui BRA.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare şi asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi BRA.

Prin urmare, inhibitorii ECA şi BRA nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică (vezi pct. 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un BRA la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Liniaritate
Amlodipina şi valsartanul prezintă o farmacocinetică liniară.

Amlodipină/Valsartan
După administrarea orală de amlodipină/valsartan, concentraţiile plasmatice maxime ale valsartanului şi amlodipinei se ating după 3 şi, respectiv, 6-8 ore. Viteza şi gradul de absorbţie al amlodipină/valsartan sunt echivalente cu biodisponibilitatea valsartanului şi amlodipinei când sunt administrate sub formă de comprimate individuale.

Amlodipină
Absorbţie: după administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentraţia plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% şi 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingerarea de alimente.

Distribuţie: volumul de distribuţie este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din substanța activă circulantă se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare: amlodipina este metabolizată în proporţie mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliţi inactivi.

Eliminare: eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătăţire plasmatică terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile. Zece la sută din cantitatea iniţială de amlodipină şi 60% din metaboliţii săi se excretă prin urină.

Valsartan
Absorbţie: după administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentraţia plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentraţia plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, cu toate că începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentraţiile plasmatice ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoţită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, ca urmare valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuţie: volumul de distribuţie al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporţie mare în ţesuturi. Valsartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (94-97%), în principal de albumina plasmatică.

Metabolizare: valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliţi. În plasmă s-au identificat concentraţii mici ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Eliminare: valsartanul prezintă o cinetică de descompunere multiexponenţială ($t_{½\alpha}$ <1 oră şi $t_{½\beta}$ aproximativ 9 ore). Valsartanul se elimină în principal prin materiile fecale (aproximativ 83% din doză) şi urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al valsartanului este de 6 ore.

Grupe speciale de pacienţi
Copii şi adolescenţi (sub 18 ani)
Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind administrarea la copii şi adolescenţi.

Pacienţi vârstnici (vârsta de 65 ani şi peste)
Timpul de atingere al concentraţiei plasmatice maxime al amlodipinei este similar pentru pacienţii tineri şi pentru cei vârstnici. La pacienţii vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creşterea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) şi a

timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici, comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudenţă în momentul creşterii dozei.

Insuficienţă renală
Farmacocinetica amlodipinei nu este influenţată în mod semnificativ de insuficienţa renală. După cum se aşteaptă în cazul unui compus al cărui clearance renal reprezintă doar 30% din clearance-ul plasmatic total, nu s-a observat nicio corelaţie între funcţia renală şi expunerea sistemică la valsartan.

Insuficienţă hepatică
Datele clinice privind administrarea amlodipinei la pacienţi cu insuficienţă hepatică sunt foarte limitate. Pacienţii cu insuficienţă hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creştere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienţii cu o afecţiune hepatică cronică uşoară până la moderată, expunerea (evaluată în funcţie de valorile ASC) la valsartan este dublă faţă de cea observată la voluntarii sănătoşi (care au caracteristici similare în ceea ce priveşte vârsta, sexul şi greutatea). Trebuie să se manifeste prudenţă în privinţa pacienţilor cu boală hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranţă

Amlodipină/Valsartan
Reacţiile adverse observate în cadrul studiilor la animale, cu o posibilă relevanţă din punct de vedere clinic, sunt următoarele:
S-au observat simptome histopatologice de inflamare a porțiunii glandulare a stomacului la şobolanii masculi expuşi la doze de aproximativ 1,9 (valsartan) şi 2,6 (amlodipină) ori mai mari decât dozele clinice de valsartan 160 mg şi amlodipină 10 mg. În cazul unor expuneri mai mari au apărut ulceraţii şi eroziuni ale mucoasei de la nivelul stomacului, atât la femele cât şi la masculi. S-au observat modificări similare şi la grupul tratat cu valsartan în monoterapie (expunere la o doză de 8,5-11,0 ori mai mare decât doza clinică de valsartan 160 mg).

S-a constatat o creştere a incidenţei şi o agravare a bazofiliei//hialinizării tubulare renale, a dilatării şi desprinderii, precum şi a inflamației interstiţiale limfocitare şi a hipertrofiei arteriolare mediale, la expuneri de 8-13 (valsartan) şi 7-8 (amlodipină) ori mai mari decât cele determinate de dozele clinice de valsartan 160 mg şi amlodipină 10 mg. S-au observat modificări similare şi la grupul tratat cu valsartan în monoterapie (expunere de 8,5-11,0 ori mai mare decât cea determinată de doza clinică pentru valsartan 160 mg).

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală la şobolan, s-a observat creşterea incidenţei ureterelor dilatate, a malformaţiilor sternului şi ale falangelor de la membrele anterioare neosificate în cazul expunerii la doze de aproximativ 12 (valsartan) şi 10 (amlodipină) ori mai mari decât dozele clinice de valsartan 160 mg şi amlodipină 10 mg. De asemenea, s-au observat uretere dilatate şi la grupul tratat doar cu valsartan în monoterapie (expunere la doză de 12 ori mai mare decât doza clinică de valsartan 160 mg). În cadrul acestui studiu, s-au observat doar simptome minore de toxicitate maternă (reducere moderată a greutăţii corporale). Doza fără efect toxic observabil asupra dezvoltării s-a observat la o expunere de 3 (valsartan) şi 4 (amlodipină) ori mai mare decât expunerea clinică (pe baza ASC).

Pentru componentele individuale nu s-au identificat semne de mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Amlodipină
Toxicitate asupra funcţiei de reproducere
Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolani şi şoareci au arătat întârzierea parturiției, prelungirea duratei travaliului şi scăderea ratei de supravieţuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectare a fertilităţii
La şobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor şi 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg şi zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om de 10 mg, exprimată în mg/m^2) nu a fost observată afectarea fertilităţii. Într-un alt studiu efectuat la şobolani, în cadrul căruia masculii de şobolan au fost trataţi cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentraţii plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant şi testosteronului şi, de asemenea, scăderi ale densităţii spermei şi ale numărului de spermatii mature şi celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate
La şobolanii şi şoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg şi zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la şoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la şobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m^2) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru şoareci, dar nu şi pentru şobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidenţiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienţi cu greutatea de 50 kg.

Valsartan
Datele preclinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicităţii după doze repetate, genotoxicităţii, carcinogenităţii, toxicitate asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

La şobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg şi zi) în timpul ultimelor zile de gestaţie şi lactaţiei au determinat o rată mai mică de supravieţuire, o creştere mai mică în greutate şi o întârziere în dezvoltare (detaşare a pavilionului urechii externe şi deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la şobolan (600 mg/kg şi zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m^2 (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranţă, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 şi 600 mg/kg) a provocat la şobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) şi dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creştere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală şi bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la şobolan (între 200 şi 600 mg/kg şi zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m^2 (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuţele marmoset, în cazul administrării de doze comparabile, modificările au fost similare, dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie, inclusiv creştere a uremiei şi a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecinţa acţiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuţele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanţă.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

5 mg/80 mg comprimate filmate:
Nucleu:

Celuloză microcristalină
Crospovidonă (Tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:
Hipromeloză, tip de substituție 2910 (3 mPa.s)
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Macrogol 4000
Talc

5 mg/160 mg comprimate filmate:
Nucleu:
Celuloză microcristalină
Crospovidonă (Tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:
Hipromeloză, tip de substituție 2910 (3 mPa.s)
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Macrogol 4000
Talc

10 mg/160 mg comprimate filmate:
Nucleu:
Celuloză microcristalină
Crospovidonă (Tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:
Hipromeloză, tip de substituție 2910 (3 mPa.s)
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)
Macrogol 4000
Talc

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blistere din PVC/PVdC. Un blister conţine 7, 10 sau 14 comprimate filmate.
Mărimi de ambalaj: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate şi ambalaje multiple conţinând 280 (4x70 sau 20x14) comprimate filmate.

Blistere perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate din PVC/PVdC. Un blister conţine 7, 10 sau 14 comprimate filmate.
Mărimi de ambalaj: 56, 98 sau 280 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Fără cerinţe speciale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, Nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

14398/2022/01-13
14399/2022/01-13
14400/2022/01-13

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2026