

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bespres Plus, 5 mg + 80 mg, tabletki powlekane  
Bespres Plus, 5 mg + 160 mg, tabletki powlekane  
Bespres Plus, 10 mg + 160 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 80 mg walsartanu.

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 160 mg walsartanu.

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 160 mg walsartanu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana o mocy 5 mg + 80 mg zawiera 2,7 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana o mocy 5 mg + 160 mg zawiera 5,4 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana o mocy 10 mg + 160 mg zawiera 5,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Bespres Plus, 5 mg + 80 mg

Okrągłe, ciemnożółte tabletki powlekane o ściętych brzegach i średnicy około 9 mm z wytłoczeniem 5 i 80 podzielonymi linią podziału.

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

Bespres Plus, 5 mg + 160 mg

Owalne, ciemnożółte tabletki powlekane o ściętych brzegach i wymiarach około 14,5 mm x 7,5 mm z wytłoczeniem 5 i 160 podzielonymi linią podziału.

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

Bespres Plus, 10 mg + 160 mg

Owalne, żółte tabletki powlekane o ściętych brzegach i wymiarach około 14,5 mm x 7,5 mm z wytłoczeniem 10 i 160 podzielonymi linią podziału.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Bespres Plus jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Bespres Plus to 1 tabletkę na dobę.

Produkt Bespres Plus o mocy 5 mg + 80 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny w dawce 5 mg lub walsartanu w dawce 80 mg w monoterapii.

Produkt Bespres Plus o mocy 5 mg + 160 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny w dawce 5 mg lub walsartanu w dawce 160 mg w monoterapii.

Produkt Bespres Plus o mocy 10 mg + 160 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania amlodypiny w dawce 10 mg lub walsartanu w dawce 160 mg w monoterapii albo podczas stosowania produktu Bespres Plus o mocy 5 mg + 160 mg.

Produkt Bespres Plus może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych (tj. amlodypiny oraz walsartanu) przed zastosowaniem produktu złożonego. Jeśli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zamianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego.

Dla wygody, pacjenci przyjmujący walsartan i amlodypinę w postaci oddzielnych tabletek/kapsułek mogą otrzymywać produkt Bespres Plus zawierający te same dawki składników.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy monitorować stężenie potasu i kreatyniny.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Bespres Plus u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami drożności dróg żółciowych (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg. Nie ustalono schematu dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli planuje się podanie amlodypiny lub produktu leczniczego Bespres Plus pacjentom z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.1), należy zastosować najmniejszą zalecaną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika leku złożonego.

### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)*

U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Jeśli planuje się podanie amlodypiny lub produktu leczniczego Bespres Plus pacjentom w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.1), należy zastosować najmniejszą zalecaną dawkę amlodypiny w monoterapii lub jako składnika leku złożonego.

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się, aby produkt Bespres Plus przyjmować popijając pewną 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 cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Bespres Plus z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, 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.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu, zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

W badaniach kontrolowanych placebo, znaczne niedociśnienie obserwowano u 0,4% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem, leczonych amlodypiną w skojarzeniu z walsartanem. Niedociśnienie objawowe może wystąpić u pacjentów z pobudzeniem układu renina-angiotensyna (np. pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem soli, otrzymujących duże dawki leków moczopędnych), przyjmujących antagonistów receptora angiotensyny II. Zaleca się wyrównanie tych zaburzeń przed podaniem produktu Bespres Plus lub ścisłą obserwacją pacjenta na początku leczenia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie związane z leczeniem produktem Bespres Plus, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać we wlewie dożylnym fizjologiczny roztwór soli. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

#### Hiperkaliemia

Należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu podczas jednoczesnego stosowania preparatów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu (np. heparyny, itp.).

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkt Bespres Plus należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, gdyż u takich pacjentów może się zwiększyć stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

#### Stan po przeszczepieniu nerki

Dotychczas brak doświadczenia odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktu Bespres Plus u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe - nie ustalono dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt Bespres Plus pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby lub niedrożnością dróg żółciowych.

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

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Bespres Plus u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek, zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny.

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni antagonistą angiotensyny II, walsartanem, ponieważ działanie ich układu renina-angiotensyna jest zaburzone przez chorobę podstawową.

#### Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów, u których stosowano walsartan, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. U pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Bespres Plus i nie należy go podawać ponownie.

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

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, u osób podatnych mogą wystąpić zaburzenia 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 było związane z wystąpieniem skąpomoczu i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu. Podobne skutki zgłaszano odnośnie walsartanu. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub po przebyłym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2), w którym amlodypinę podawano pacjentom z niewydolnością serca klasy III i IV według NYHA, o etiologii innej niż niedokrwienność,

stosowanie amlodypiny było związane z częstszym występowaniem obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub znaczącym zwężeniem zastawki aorty (ale nie dużego stopnia).

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, AIIIRA 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 AIIIRA.

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

#### Laktoza

Produkt Bespres Plus zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

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

#### Interakcje dotyczące produktu złożonego

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy produktem złożonym zawierającym amlodypinę i walsartan a innymi produktami leczniczymi.

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

##### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Powszechnie stosowane leki przeciwnadciśnieniowe (np. alfa-adrenolityki, leki moczopędne) i inne produkty lecznicze, które mogą powodować działania niepożądane polegające na obniżeniu ciśnienia krwi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, alfa-adrenolityki stosowane w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego) mogą nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie produktu Bespres Plus.

#### Interakcje związane z amlodypiną

#### *Niezalecane jednoczesne stosowanie*

*Grejfrut lub sok grejfrutowy*

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

##### *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować zwiększenie, a nawet znaczne zwiększenie stężenia amlodypiny. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej istotne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznych działań takrolimusu podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem, należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkę.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z amlodypiną zwiększa się ryzyko niedociśnienia. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i amlodypiny zaleca się uważną obserwację pacjentów.

##### *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 też, 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 stosowanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg powodowało zwiększenie stężenia symwastatyny o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

##### *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową w powiązaniu z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą oraz 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

#### Niezalecane jednoczesne stosowanie

##### *Lit*

Podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy. Jeśli przyjmowane są także leki moczopędne, ryzyko toksycznego działania litu może być dodatkowo zwiększone podczas stosowania produktu leczniczego Bespres Plus.

*Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu*

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

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

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

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ może nastąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Dodatkowo, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.

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

Wyniki badania metodą *in vitro* na komórkach wątroby ludzkiej wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego transportera wychwytu OATP1B1 i wątrobowego transportera wyrzutu MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera wychwytu (ryfampicyny, cyklosporyny) lub transportera wyrzutu (rytonawir) może zwiększać stężenie walsartanu w osoczu.

*Podwójna blokada układu RAA za pomocą AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu*

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, AIIRA lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

*Inne*

W monoterapii walsartanem nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z następującymi substancjami: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazylem, amlodypiną, glibenklamidem

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

Ciąża

*Amlodypina*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Stosowanie amlodypiny w ciąży zaleca się tylko w przypadkach, gdy nie ma bezpieczniejszego leku oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

*Walsartan*

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

(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 ostateczne; nie można jednak wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Bespres plus podczas karmienia piersią, ponieważ brak informacji dotyczących stosowania skojarzenia amlodypiny z walsartanem w tym okresie. Zaleca się podawanie innych preparatów, posiadających lepszy profil bezpieczeństwa stosowania w trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie.

#### *Amlodypina*

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan.

#### Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania skojarzenia amlodypiny z walsartanem.

#### *Walsartan*

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (obliczenia zakładają doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

#### *Amlodypina*

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

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



Pacjenci stosujący skojarzenie amlodypiny z walsartanem powinni wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i znużenia podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Amlodypina wywiera mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania skojarzenia amlodypiny z walsartanem oceniano w pięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5 175 pacjentów, z których 2 613 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną. Następujące działania niepożądane występowały najczęściej, były najbardziej istotne lub najcięższe: zapalenie części nosowej gardła, grypa, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dołka pod wpływem ucisku, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, zmęczenie, nagle zaczerwienienie twarzy, osłabienie, uderzenia gorąca.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość		
		Amlodypina+Walsartan	Amlodypina	Walsartan
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie części nosowej gardła	Często	--	--
	Grypa	Często	--	--
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	--	--	Nieznana
	Leukopenia	--	Bardzo rzadko	--
	Neutropenia	--	--	Nieznana
	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą	--	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	Niezbyt często	--	--
	Hiperkalcemia	Niezbyt często	--	--
	Hiperglikemia	--	Bardzo rzadko	--
	Hiperlipidemia	Niezbyt często	--	--
	Hiperurykemia	Niezbyt często	--	--
	Hipokaliemia	Często	--	--
	Hiponatremia	Niezbyt często	--	--
Zaburzenia psychiczne	Depresja	--	Niezbyt często	--
	Uczucie lęku	Rzadko	--	--

	Bezsenność/zaburzenia snu	--	Niezbyt często	--
	Zmiany nastroju	--	Niezbyt często	--
	Dezorientacja	--	Rzadko	--
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji ruchów	Niezbyt często	--	--
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często	Często	--
	Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia smaku	--	Niezbyt często	--
	Zespół pozapiramidowy	--	Nieznana	--
	Zaburzenia pozapiramidowe	--	Nieznana	--
	Ból głowy	Często	Często	--
	Wzmoczone napięcie	--	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	Szum uszny	Rzadko	Niezbyt często	--
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	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 twarzy	--	Często	--
	Niedociśnienie	Rzadko	Niezbyt często	--
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie naczyń	--	Bardzo rzadko	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	Uczucie 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	--

	Nieżyt 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*	Nieznana
	Zapalenie wątroby	--	Bardzo rzadko	--
	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczką	--	Bardzo rzadko	--
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk naczynioruchowy	--	Bardzo rzadko	Nieznana
	Pęcherzowe zapalenie skóry	--	--	Nieznana
	Rumień	Niezbyt często	--	--
	Rumień wielopostaciowy	--	Bardzo rzadko	--
	Wykwit	Rzadko	Niezbyt często	--
	Nadmierne pocenie się	Rzadko	Niezbyt często	--
	Reakcje nadwrażliwości na światło	--	Niezbyt często	--
	Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Nieznana
	Plamica	--	Niezbyt często	--
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana
	Odbarwienie 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	--	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	Nieznana
	Obrzęk okolicy kostek	--	Często	--
	Uczucie ciężkości	Rzadko	--	--
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	--	--	Nieznana
	Zaburzenia mikcji	--	Niezbyt często	--
	Oddawanie moczu w nocy	--	Niezbyt często	--
	Częstomocz	Rzadko	Niezbyt często	--
	Wielomocz	Rzadko	--	--
	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek	--	--	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i	Impotencja	--	Niezbyt często	--
	Zaburzenia erekcji	Rzadko	--	--

piersi	Ginekomastia	--	Niezbyt często	--
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabienie	Często	Niezbyt często	--
	Niepokój, złe samopoczucie	--	Niezbyt często	--
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często
	Obrzęk twarzy	Często	--	--
	Nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca	Często	--	--
	Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk	Często	Często	--
	Obrzęk obwodowy	Często	--	--
	Ból	--	Niezbyt często	--
	Obrzęk tworzący dołek pod wpływem ucisku	Często	--	--
	Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	--	--
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 samą amlodypinę. W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, 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	n.d	n.d	9,0	9,5

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

#### Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane, opisane wcześniej dla każdego ze składników osobno (amlodypiny lub walsartanu), mogą być również potencjalnymi działaniami niepożądanymi skojarzenia amlodypiny z walsartanem, nawet, jeśli nie występowały one w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

#### Amlodypina

*Często*

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

*Niezbyt często*

Bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja, drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), szumy uszne, niedociśnienie, duszność, nieżyt błony śluzowej nosa, wymioty, niestrawność, łysienie,

plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wykwit skórny, ból mięśni, kurcze mięśni, ból, zaburzenia mikcji, zwiększenie częstości oddawania moczu, impotencja, ginekomastia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała.

*Rzadko*

*Bardzo rzadko*

Dezorientacja.

Leukopenia, małopłytkowość, reakcje alergiczne, hiperglikemia, wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa, zawał serca, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, nieżyt 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.

\* w większości przypadków odpowiadające cholestazie

Zgłaszano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

Walsartan

*Nie znana*

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość, zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi, zwiększenie wartości parametrów określających czynność wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, 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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Brak doświadczeń z przedawkowaniem produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan.

Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy.

Przedawkowanie amlodypiny może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i, ewentualnie, tachykardią odruchową. Opisywano znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, mogące prowadzić do wstrząsu zakończonego zgonem.

### Leczenie

Jeśli spożycie nastąpiło niedawno, można rozważyć wywołanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka. Podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub w ciągu 2 godzin po zażyciu amlodypiny spowodowało znaczne zmniejszenie wchłaniania. Klincycznie istotne

niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem produktu Bespres Plus wymaga aktywnego podtrzymywania układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości krwi krążącej i ilości wydalanego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia blokady kanału wapniowego.

Ani walsartanu ani amlodypiny nie można usunąć poprzez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia, kod ATC: C09DB01

Produkt Bespres Plus zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniającym się mechanizmie działania, mające na celu kontrolowanie ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia, a walsartan do grupy antagonistów angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszając ciśnienie krwi 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*

Ponad 1 400 pacjentów z nadciśnieniem otrzymywało skojarzenie amlodypiny i walsartanu jeden raz na dobę w dwóch badaniach kontrolowanych placebo. Do badania włączono dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego niepowikłanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej  $\geq 95$  i  $< 110$  mmHg). Pacjenci z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego – z niewydolnością serca, cukrzycą typu I lub źle kontrolowaną cukrzycą typu II oraz z zawałem serca lub udarem w ciągu ostatniego roku w wywiadzie – zostali wykluczeni z badania.

#### *Badania kontrolowane substancją czynną, przeprowadzone z udziałem pacjentów, którzy nie reagowali na monoterapię*

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej  $< 90$  mmHg pod koniec badania), u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą walsartanu w dawce 160 mg, u 75% pacjentów leczonych lekiem złożonym amlodypina+walsartan w dawce 10 mg+160 mg i 62% pacjentów leczonych amlodypiną+walsartanem w dawce 5 mg+160 mg, w porównaniu do 53% pacjentów kontynuujących leczenie walsartanem w dawce 160 mg. Dodanie amlodypiny w dawce 10 mg i 5 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego/ rozkurczowego odpowiednio o 6,0/ 4,8 mmHg oraz 3,9/ 2,9 mmHg, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dalej tylko walsartan w dawce 160 mg.

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną, prowadzonym w grupach równoległych wykazano normalizację ciśnienia krwi (najniższe ciśnienie rozkurczowe w pozycji siedzącej  $< 90$  mmHg pod koniec badania), u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą amlodypiny w dawce 10 mg, u 78% pacjentów leczonych

lekiem złożonym amlodypina+walsartan w dawce 10 mg+160 mg, w porównaniu do 67% pacjentów kontynuujących leczenie amlodypiną w dawce 10 mg. Dodanie walsartanu w dawce 160 mg powodowało dodatkowe obniżenie ciśnienia skurczowego/ rozkurczowego odpowiednio o 2,9/2,1 mmHg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dalej tylko amlodypinę w dawce 10 mg.

Produkt złożony zawierający amlodypinę i walsartan badano również w kontrolowanym substancją czynną badaniu z udziałem 130 pacjentów z nadciśnieniem, ze średnim ciśnieniem rozkurczowym mierzonym w pozycji siedzącej  $\geq 110$  mmHg i  $< 120$  mmHg. W tym badaniu (wyjściowe ciśnienie krwi 171/113 mmHg), stosowanie amlodypiny+ walsartanu w dawce 5 mg + 160 mg zwiększonej do 10 mg + 160 mg spowodowało obniżenie ciśnienia krwi w pozycji siedzącej o 36/ 29 mmHg w porównaniu z obniżeniem o 32/ 28 mmHg podczas podawania lizynoprylu + hydrochlorotiazylu w dawce 10 mg + 12,5 mg, zwiększonej do 20 mg + 12,5 mg.

W dwóch długookresowych badaniach uzupełniających, działanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan utrzymywało się przez ponad rok. Nagłe odstawienie nie wiązało się z szybkim zwiększeniem ciśnienia krwi.

Wiek, płeć, rasa lub współczynnik masy ciała ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) nie mają wpływu na reakcję na leczenie produktem Bespres Plus.

Produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan nie badano w żadnej innej populacji pacjentów poza pacjentami z nadciśnieniem. Walsartan badano u pacjentów po przebytych zawale serca i z niewydolnością serca. Amlodypinę badano u pacjentów z przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową.

### Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu Bespres Plus hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, co skutkuje zmniejszeniem obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, 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 poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

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

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną, na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe lub objętość wyrzutową lewej komory. 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 amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

#### *Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym*

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie chorobowości i śmiertelności o nazwie ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*), aby porównać nowsze metody leczenia: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE), jako leczenie pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlorotalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym.

33 357 pacjentów w wieku 55 lat i starszych, z nadciśnieniem tętniczym, przydzielono losowo do grup i obserwowano przez średnio 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby wieńcowej serca, 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 pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy składała się choroba wieńcowa zakończona zgonem lub zawał serca nie zakończony zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem: współczynnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlorotalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a 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 odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora AT<sub>1</sub>. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT<sub>1</sub> za pomocą walsartanu, może stymulować niezablokowany receptor AT<sub>2</sub>, co, jak się wydaje, równoważy wpływ na receptor AT<sub>1</sub>. Walsartan nie wykazuje żadnej cząstkowej aktywności jako agonista wobec receptora AT<sub>1</sub> i ma znacznie (około 20 000-krotnie) większe powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż do receptora AT<sub>2</sub>.

Walsartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (ACE), nazywanej również kininazą II, która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Z powodu braku działania na ACE i wpływu na stężenie bradykininy i substancji P, istnieje małe prawdopodobieństwo, by leki z grupy antagonistów angiotensyny II były związane z występowaniem kaszlu. W badaniach klinicznych, w których walsartan porównywano z inhibitorem ACE, występowanie suchego kaszlu było istotnie (p <0,05) rzadsze u pacjentów leczonych walsartanem niż u osób leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% do 7,9%). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorem ACE w wywiadzie, u 19,5% badanych otrzymujących walsartan i 19,0% pacjentów otrzymujących tiazydowy lek moczopędny wystąpił kaszel, w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorem ACE (p <0,05). Walsartan nie łączy



się z ani nie blokuje receptorów innych hormonów ani kanałów jonowych, istotnych dla regulacji układu krążenia.

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem prowadziło do obniżenia 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 obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi dla jakiegokolwiek dawki jest na ogół osiągane w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie walsartanu nie jest związane z wystąpieniem nadciśnienia z „odbicia” ani z innymi niepożądanymi skutkami klinicznymi.

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

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE i AIIRA.

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

Badania te wykazały brak 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 AIIRA.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz AIIRA (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 AIIRA 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 w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się farmakokinetyką liniową.

### Produkt złożony amlodypina+walsartan

Po doustnym podaniu produktu złożonego zawierającego amlodypine z walsartan, maksymalne stężenie walsartanu i amlodypiny w osoczu osiągane jest odpowiednio po 3 i 6-8 godzinach. Szybkość

i zakres wchłaniania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan odpowiadają biodostępności walsartanu i amlodypiny podanym w postaci oddzielnych tabletek.

### Amlodypina

*Wchłanianie:* Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

*Dystrybucja:* Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu wiąże się 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 w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni. Dziesięć procent macierzystej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

### Walsartan

*Wchłanianie:* Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza narażenie na walsartan (mierzone jako pole pod krzywą - 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 w grupie pacjentów po posiłku i w grupie pacjentów na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, i dlatego walsartan może być podawany zarówno z pokarmem, jak i bez.

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

*Metabolizm:* Walsartan nie ulega znacznym przekształceniom, tylko około 20% dawki jest wydalone w postaci metabolitów. W osoczu zidentyfikowano hydroksymetabolit w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieczynny farmakologicznie.

*Eliminacja:* Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Większość walsartanu jest wydalana 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 w populacji pediatrycznej.

*Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)*

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych pacjentów i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnie ogólnoustrojowe AUC dla walsartanu jest większe o 70% u pacjentów w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego też w przypadku zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku produktu, którego klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osocznego, nie zauważono korelacji pomiędzy czynnością nerek a całkowitym narażeniem na walsartan.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostępne są bardzo 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 AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby, narażenie na walsartanu (mierzone jako wartość AUC) jest przeciętnie dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2).

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

#### *Amlodypina + Walsartan*

Działania niepożądane obserwowane w badaniach na zwierzętach, które mogą mieć znaczenie kliniczne, są następujące:

U samców szczura obserwowano histopatologiczne cechy stanu zapalnego warstwy gruczołowej żołądka w wyniku narażenia na około 1,9 (walsartan) i 2,6 (amlodypina)-krotność dawki klinicznej wynoszącej 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 samego walsartanu (narażenie 8,5-11,0-krotne w stosunku do dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

Zwiększenie częstości występowania i ciężkości bazofilii/ szklwienia i rozstrzeni kanalików nerkowych, występowania wałeczków nerkowych, jak również śródmiąższowego zapalenia limfocytarnego i przerostu błony śluzowej tętniczek stwierdzano w wyniku narażenia na 8-13 (walsartan) i 7-8 (amlodypina) -krotność dawek klinicznych walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Podobne zmiany odnotowano w grupie samego walsartanu (narażenie na 8,5-11,0-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg).

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu u szczurów, zauważono zwiększoną częstość występowania rozszerzonych moczowodów, zaburzeń rozwoju ośrodków kostnienia mostka i nie skostniałych paliczków kończyn przednich w wyniku narażenia na około 12 (walsartan) i 10 (amlodypina) -krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg i 10 mg amlodypiny. Rozszerzone moczowody obserwowano również w grupie samego walsartanu (narażenie na 12-krotność dawki klinicznej walsartanu 160 mg). W tym badaniu stwierdzono zaledwie słabe objawy toksyczności u matki (umiarkowane zmniejszenie masy ciała). Maksymalna dawka nie wywołująca obserwowalnych zaburzeń rozwojowych wynosiła 3 (walsartan) i 4 (amlodypina) -krotność dawki stosowanej klinicznie (na podstawie AUC).

Dla pojedynczych składników, nie stwierdzono dowodów na działanie mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze.

#### *Amlodypina*

##### Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu

amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

#### Zaburzenia płodności

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

#### Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/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 lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

\* na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

#### *Walsartan*

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

U szczurów dawki toksyczne u 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 przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika 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 u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małp szerokonosych stosowanie porównywalnych dawek powodowało zbliżone zmiany, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny we krwi.

U obu gatunków zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który wywołuje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u małp szerokonosych. W przypadku

stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma odniesienia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia kukurydziana żelowana

Krospowidon

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza 15 cP

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 4000

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistry z PVC/ACLAR/PVC/Aluminium.

Wielkość opakowań: 14, 28, 30, 56, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych w blisterach lub 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 98x1 lub 100x1 tabletek powlekanych w blisterach jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa  
Polska

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

Pozwolenia nr 23311, 23312, 23313

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

**/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 07.07.2016r.

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

styczeń 2018 r.