

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Dipperam, 5 mg + 80 mg

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

#### Dipperam, 5 mg + 160 mg

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

#### Dipperam, 10 mg + 160 mg

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

#### Dipperam, 5 mg + 80 mg

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

#### Dipperam, 5 mg + 160 mg

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

#### Dipperam, 10 mg + 160 mg

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Dipperam to 1 tabletki na dobę.

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

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

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

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

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Dipperam należy popić odpowiednią ilością wody.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### Ciąża

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

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

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

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

#### Hiperkaliemia

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

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

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

#### Przeszczepienie nerki

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

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

#### Obrzęk naczynioruchowy

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

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

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

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

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

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

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

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

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

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

##### Interakcje dotyczące produktu złożonego

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

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

###### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

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

##### Interakcje związane z amlodypiną

###### Jednoczesne stosowanie niezalecane

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

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

###### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

###### *Inhibitory CYP3A4*

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

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

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

###### *Symwastatyna*

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

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

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

### Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania

#### *Inne*

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

### Interakcje związane z walsartanem

#### Jednoczesne stosowanie niezalecane

##### *Lit*

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

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

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

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

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

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

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

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

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

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

#### *Inne*

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

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

### Ciąża

#### *Amlodypina*

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

### *Walsartan*

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

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

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

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

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

### Karmienie piersią

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

### Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących wpływu produktu złożonego na płodność.

### *Walsartan*

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

### *Amlodypina*

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

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

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

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

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

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

\* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

#### Dodatkowe informacje dotyczące produktu złożonego

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

% pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe		Walsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodypina (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	ND*	ND*	9,0	9,5

\*ND – nie dotyczy

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

#### Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

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

#### Amlodypina

##### *Często*

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

##### *Niezbyt często*

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

##### *Rzadko*

Splątanie

##### *Bardzo rzadko*

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

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

*Częstość nieznana* Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

\* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

Zgłaszano pojedyncze przypadki zespołu pozapiramidowego.

Walsartan

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

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

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

### Postępowanie

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

Ani walsartanu, ani amlodypiny nie można usunąć metodą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

#### Amlodypina+walsartan

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

#### *Badania kontrolowane placebo*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Amlodypina

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

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

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

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

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

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

### *Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym*

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

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

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

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

### Walsartan

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Liniowość

Amlodypina i walsartan charakteryzują się liniową farmakokinetyką.

### Amlodypina + walsartan

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

### Amlodypina

#### *Wchłanianie*

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

#### *Dystrybucja*

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

#### *Metabolizm*

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

#### *Eliminacja*

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

### Walsartan

### *Wchłanianie*

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

### *Dystrybucja*

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

### *Metabolizm*

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

### *Eliminacja*

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

### Szczególne grupy pacjentów

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

Brak danych farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Amlodypina+walsartan*

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

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

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

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

### *Amlodypina*

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

#### Zaburzenia płodności

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

#### Rakotwórczość, mutageneza

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

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

\*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

### *Walsartan*

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

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

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Tabletki 5 mg + 80 mg*

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

Otoczka:

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

*Tabletki 5 mg + 160 mg:*

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

Otoczka:

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

Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Makrogol 4000  
Talk

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

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

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

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

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

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

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

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

30.06.2022 r.