

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 25 mg

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

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

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

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

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

Dipperam HCT, 10 mg + 160 mg + 25 mg

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

rano.

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Dipperam HCT jest przeciwwskazane u pacjentów z bezmoczem (patrz punkt 4.3) i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego [GFR] <30 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca

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

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsze)

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) z hipowolemią

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

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

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

Zmiany stężenia elektrolitów

Amlodypina/walsartan/hydrochlorotiazyd

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

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

Walsartan

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

Hydrochlorotiazyd

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Modyfikacja dawki produktu Dipperam HCT u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) nie jest konieczne.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

Przeszczepienie nerki

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Obrzęk naczynioruchowy

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

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, [w tym walsartanem] notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie walsartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

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

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

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

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

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

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej

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

Ciąża

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni walsartanem (antagonista receptora angiotensyny II), gdyż ich układ renina-angiotensyna nie jest aktywowany. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Dipperam HCT u tych pacjentów.

Układowy toczень rumieniowaty

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

Inne zaburzenia metaboliczne

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

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu stosowanie produktu Dipperam HCT jest

przeciwwskazane u pacjentów z objawami hiperurykემii. Hydrochlorotiazyd może spowodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy poprzez zmniejszenie klirensu kwasu moczowego, wywołać lub nasilić hiperurykემię, a także u podatnych pacjentów spowodować wystąpienie dny.

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

Nadwrażliwość na światło

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

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

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, kojarzono z reakcją idiosynkratyczną reakcją idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należy nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka, występujące zwykle w okresie od kilku godzin do tygodnia po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku.

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

Uwagi ogólne

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

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

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

W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę fotouczulające właściwości hydrochlorotiazidu.

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

Ostra toksyczność na układ oddechowy

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

Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Substancja czynna	Znane interakcje	Skutki interakcji z innymi produktami leczniczymi
Walsartan i hydrochlorotiazyd	Lit	Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanu, oraz tiazydami. Ponieważ tiazydowe leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, stosowanie produktu leczniczego Dipperam HCT może prawdopodobnie zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania leków zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy.
Walsartan	Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy zawierające potas,	Jeżeli konieczne jest zastosowanie produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu.

	substytuty soli zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu	
Amlodypina	Grejpfrut lub sok grejpfrutowy	Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Substancja czynna	Znane interakcje	Skutki interakcji z innymi produktami leczniczymi
Amlodypina	<i>Inhibitory CYP3A4</i> (tj. ketokonazol, itraconazol, rytonawir)	Silne lub umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe [takie jak erytromycyna lub klarytromycyna], werapamil lub diltiazem) mogą znacząco zwiększać ekspozycję na jednocześnie stosowaną amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna kontrola stanu klinicznego pacjenta i dostosowanie dawki.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon), ryfampicyna, ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>))	Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć modyfikację dawki zarówno w trakcie leczenia skojarzonego z induktorami CYP3A4 (szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 [tj. ryfampicyna, ziele dziurawca]), jak i po jego zakończeniu.
	<i>Symwastatyna</i>	Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z podawaniem samej symwastatyny. U pacjentów otrzymujących amlodypinę dawkę symwastatyny należy ograniczyć do 20 mg na dobę.
	<i>Dantrolen (w infuzji)</i>	U zwierząt podanie werapamilu i dożylnie dantrolenu powodowało związane z hiperkaliemią śmiertelne migotanie 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 w leczeniu hipertermii złośliwej.
	<i>Takrolimus</i>	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.

Substancja czynna	Znane interakcje	Skutki interakcji z innymi produktami leczniczymi
Walsartan i HCT	<i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ</i>	NLPZ mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie przyjmowanych jednocześnie antagonistów angiotensyny II i hydrochlorotiazydu. Ponadto jednoczesne stosowanie produktu Dipperam HCT i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Z tego względu zaleca się kontrolowanie czynności nerek na początku leczenia i odpowiednie nawodnienie pacjenta.
Walsartan	<i>Inhibitory transportowych białek wychwytyjących (ryfampicyna, cyklosporyna) lub białek wypierających (rytonawir)</i>	Wyniki badania <i>in vitro</i> z zastosowaniem ludzkiej tkanki wątrobowej wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego białka wychwytyjącego OATP1B1 oraz wątrobowego białka wypierającego MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów białek transportowych wychwytyjących (ryfampicyna, cyklosporyna) lub białek wypierających (rytonawir) może spowodować zwiększenie układowej ekspozycji na walsartan.
HCT	<i>Alkohol, barbiturany lub leki narkotyczne</i>	Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z substancjami, które również mają działanie zmniejszające ciśnienie tętnicze (np. przez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia krwionośne) może spowodować nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.
	<i>Amantadyna</i>	Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych amantadyny.
	<i>Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty medyczne wpływające na motorykę przewodu pokarmowego</i>	Leki o działaniu przeciwcholinergicznym (np. atropina, biperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych w wyniku zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego i szybkości opróżniania żołądka. Odwrotnie, przewiduje się, że substancje o działaniu prokinetycznym (takie jak cyzapryd) mogą zmniejszyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych.
	<i>Leki przeciwcukrzycowe (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)</i>	Tiazydowe leki moczopędne mogą zmienić tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.
	<i>Metformina</i>	Metforminę należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej w wyniku możliwej niewydolności nerek związanej ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.
	<i>Beta-adrenolityki i diazoksyd</i>	Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z beta-adrenolitykami może zwiększyć ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilić działanie diazoksydu zwiększające stężenie glukozy we krwi.
	<i>Cyklosporyna</i>	Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i takich powikłań, jak dna moczanowa.
	<i>Leki cytotoksyczne</i>	Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszyć nerkowe wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) i zwiększyć ich działanie hamujące czynność szpiku.

Substancja czynna	Znane interakcje	Skutki interakcji z innymi produktami leczniczymi
	<i>Glikozydy naparstnicy</i>	Tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować takie działania niepożądane, jak hipokaliemia lub hipomagnezemia. Sprzyja to wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanym przez glikozydy naparstnicy.
	<i>Środki kontrastujące zawierające jod</i>	U pacjentów z odwodnieniem wywołanym przez leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, stosowanie dużych dawek jodowanych środków kontrastujących wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ostrej niewydolności nerek. Przed zastosowaniem takiego środka zawierającego jod zaleca się ponowne nawodnienie pacjenta.
	<i>Żywice jonowymienne</i>	Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Skutkiem może być niedostateczne działanie terapeutyczne tych diuretyków. Interakcję można zminimalizować oddzielając w czasie podanie HCT i żywicy, np. przez podanie HCT co najmniej 4 godziny przed lub 4 do 6 godzin po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe.
	<i>Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy</i>	Działanie hydrochlorotiazydu zmniejszające stężenie potasu w surowicy może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania kaliuretycznych leków moczopędnych, kortykosteroidów, leków przeczyszczających, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), amfoterycyny, karbenoksolonu, penicyliny G i pochodnych kwasu salicylowego lub leków przeciwaritmicznych. Jeśli wymienione leki mają być stosowane jednocześnie ze złożonym produktem leczniczym zawierającym amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
	<i>Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy</i>	Działanie leków moczopędnych zmniejszające stężenie sodu w surowicy może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania takich leków, jak leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. Podczas długotrwałego stosowania tych leków wskazana jest ostrożność.
	<i>Produkty lecznicze, które mogą wywołać zaburzenia rytmu serca typu torsades de pointes</i>	Ze względu na ryzyko hipokaliemii hydrochlorotiazyd należy stosować ostrożnie razem z produktami leczniczymi, które mogą spowodować zaburzenia rytmu serca typu <i>torsades de pointes</i> , zwłaszcza z lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia i III i niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.
	<i>Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfinpirazon i allopuryinol)</i>	Hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy, dlatego może być konieczna modyfikacja dawki produktów leczniczych, które powodują zwiększone wydalanie kwasu moczowego. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może spowodować częstsze występowanie reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.
	<i>Metylodopa</i>	Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu niedokrwistości hemolitycznej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i metyldopy.

Substancja czynna	Znane interakcje	Skutki interakcji z innymi produktami leczniczymi
	<i>Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)</i>	Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie pochodnych kuraryny.
	<i>Inne leki przeciwnadciśnieniowe</i>	Tiazydowe leki moczopędne zwiększają hipotensyjne działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, beta-adrenolityków, leków rozszerzających naczynia krwionośne, antagonistów wapnia, inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny (ARB) i bezpośrednich inhibitorów reniny.
	<i>Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)</i>	Hydrochlorotiazyd może osłabić odpowiedź organizmu na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest niepewne i niewystarczające do wykluczenia ich stosowania.
	<i>Witamina D i sole wapnia</i>	Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub z solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. U pacjentów ze skłonnością do hiperkalcemii (np. z nadczynnością przytarczyc, nowotworem złośliwym lub z zaburzeniami związanymi z witaminą D) jednoczesne stosowanie leków moczopędnych pochodnych tiazydów może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii na skutek zwiększonego wchłaniania zwrotnego wapnia w kanalikach nerkowych.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Amlodypina

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

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

Walsartan

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

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

wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

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

Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

Walsartan

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta jest 6-krotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

Amlodypina

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, którzy stosują produkt leczniczy Dipperam HCT i prowadzą pojazdy lub obsługują maszyny

powinni brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub wyczerpania.

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

4.8 Działania niepożądane

Przedstawiony niżej profil bezpieczeństwa ustalono na podstawie danych z badań klinicznych z zastosowaniem produktu złożonego zawierającego amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem oraz znanego profilu bezpieczeństwa jego poszczególnych składników (amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość			
		Amlodypina /walsartan/ HCT	Amlodypina	Walsartan	HCT
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)	--	--	--	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza, niewydolność szpiku kostnego	--	--	--	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	--	--	Częstość nieznana	--
	Niedokrwistość hemolityczna	--	--	--	Bardzo rzadko
	Leukopenia	--	Bardzo rzadko	--	Bardzo rzadko

	Neutropenia	--	--	Częstość nieznana	--
	Małopłytkowość, czasami z plamicą	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	--	--	--	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Niezbyt często	--	--	--
	Hiperkalcemia	Niezbyt często	--	--	Rzadko
	Hiperglikemia	--	Bardzo rzadko	--	Rzadko
	Hiperlipidemia	Niezbyt często	--	--	--
	Hiperurykemia	Niezbyt często	--	--	Często
	Zasadowica hipochloremiczna	--	--	--	Bardzo rzadko
	Hipokaliemia	Często	--	--	Bardzo często
	Hipomagnezemia	--	--	--	Często
	Hiponatremia	Niezbyt często	--	--	Często
	Pogorszenia statusu metabolicznego w cukrzycy	--	--	--	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja	--	Niezbyt często	--	Rzadko
	Bezsennność/zaburzenia snu	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Rzadko
	Zmiany nastroju	--	Niezbyt często	--	--
	Splątanie	--	Rzadko	--	--
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia koordynacji	Niezbyt często	--	--	--
	Zawroty głowy	Często	Często	--	Rzadko
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego związane ze zmianą pozycji ciała, zawroty głowy podczas wysiłku	Niezbyt często	--	--	--
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Zaburzenia pozapiramidowe	--	Częstość nieznana	--	--
	Ból głowy	Często	Często	--	Rzadko
	Hipertonia	--	Bardzo rzadko	--	--
	Letarg	Niezbyt często	--	--	--
	Parestezja	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Rzadko
	Neuropatia obwodowa, neuropatia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	--	--
	Senność	Niezbyt często	Często	--	--
	Omdlenie	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Drżenie	--	Niezbyt	--	--

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

		często	często		
	Niestrawność	Często	Niezbyt często	--	--
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	--	Bardzo rzadko	--	--
	Rozrost dziąseł	--	Bardzo rzadko	--	--
	Obrzęk naczynioruchowy jelit			Bardzo rzadko	
	Nudności	Niezbyt często	Często	--	Często
	Zapalenie trzustki	--	Bardzo rzadko	--	Bardzo rzadko
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	--	Bardzo rzadko**	Częstość nieznana	--
	Zapalenie wątroby	--	Bardzo rzadko	--	--
	Wewnątrzwątrobowy zastój żółci, żółtaczk	--	Bardzo rzadko	--	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	--	Niezbyt często	--	--
	Obrzęk naczynioruchowy	--	Bardzo rzadko	Częstość nieznana	--
	Pęcherzowe zapalenie skóry	--	--	Częstość nieznana	--
	Reakcje przypominające skórny toczень rumieniowaty, reaktywacja skórniego tocznia rumieniowatego	--	--	--	Bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy	--	Bardzo rzadko	--	Częstość nieznana
	Osutka	--	Niezbyt często	--	--
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Reakcja nadwrażliwości na światło*	--	Bardzo rzadko	--	Rzadko
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana	--
	Plamica	--	Niezbyt często	--	Rzadko
	Wysypka	--	Niezbyt często	Częstość nieznana	Często
	Odbarwienie skóry	--	Niezbyt często	--	--
	Pokrzywka i inne formy wysypki	--	Bardzo rzadko	--	Często
	Martwicze zapalenie naczyń i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	--	Częstość nieznana	--	Bardzo rzadko
	Złuszczone zapalenie skóry	--	Bardzo rzadko	--	--
	Zespół Stevensa-Johnsona	--	Bardzo rzadko	--	--
	Obrzęk Quinckego	--	Bardzo	--	--

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

		często	często		
	Zmniejszenie masy ciała	--	Niezbyt często	--	--

* Patrz „Nadwrażliwość na światło” w punkcie 4.4

** W większości przypadków odpowiadające cholestazie

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

Leczenie

Amlodypina z walsartanem i hydrochlorotiazydem

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

Amlodypina

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

Walsartan

Usunięcie walsartanu z organizmu metodą hemodializy jest mało prawdopodobne.

Hydrochlorotiazyd

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Amlodypina/Walsartan/Hydrochlorotiazyd

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

Amlodypina

Mechanizm działania

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

Działania farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

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

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

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

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

Łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (w wieku 55 lat lub starszych) poddano randomizacji, a następnie obserwowano przez średnio 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) albo udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%),

stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

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

Walsartan

Mechanizm działania

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

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

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

Hydrochlorotiazyd

Mechanizm działania

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie dostępnych danych z badań epidemiologicznych stwierdzono kumulacyjny, zależny od dawki związek między stosowaniem hydrochlorotiazydu a nieczerniakowymi nowotworami złośliwymi skóry (NMSC). Do jednego badania włączono populację obejmującą 71 533 przypadki raka podstawnokomórkowego (BCC) i 8629 przypadków raka kolczystokomórkowego (SCC), którym przyporządkowano odpowiednio 1 430 833 i 172 462 przypadki z populacji kontrolnej. Przyjęcie dużych dawek hydrochlorotiazydu (skumulowana dawka $\geq 50\,000$ mg) było związane ze skorygowanym ilorazem szans (OR) wynoszącym 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) dla BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) dla SCC. Inne badanie wykazało możliwy związek między nowotworem wargi (SCC) a narażeniem na hydrochlorotiazyd: 633 przypadki nowotworu wargi (SCC) przyporządkowano 63 067 przypadkom z populacji kontrolnej, posługując się strategią doboru próby z grupy ryzyka.

Wykazano związek między skumulowaną dawką a reakcją, przy czym skorygowana wartość OR wynosząca 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) dla osób, które kiedykolwiek stosowały lek, zwiększyła się do 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużych dawek leku (~25 000 mg) i 7,7 (5,7-10,5) dla największej skumulowanej dawki (~100 000 mg); patrz także punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

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

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

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

Badanie ONTARGET przeprowadzono u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobą naczyń mózgowych w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 z udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D przeprowadzono z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liniowość

Amlodypina, walsartan i hydrochlorotiazyd charakteryzują się liniową farmakokinetyką.

Amlodypina z walsartanem i hydrochlorotiazydem

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

Amlodypina

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Walsartan

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu 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 hydroksy metabolitu (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

Eliminacja

Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ godziny i $t_{1/2\beta}$ około 9 godzin). Walsartan wydalany jest przede wszystkim z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu 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.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Hydrochlorotiazyd jest eliminowany głównie w postaci niezmienionej.

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starszych)

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych i u starszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększanie się pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnia wartość ogólnoustrojowego AUC dla walsartanu jest większa o 70% u osób w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego podczas zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności.

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę amlodypiny.

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amlodypina z walsartanem i hydrochlorotiazydem

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

Przeprowadzono trwające do 13 tygodni niekliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa u szczurów, którym podawano amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem. To leczenie skojarzone spowodowało u badanych zwierząt przewidywane zmniejszenie masy czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu i retikulocytów), zwiększenie stężenia mocznika w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwiększenie liczby komórek przykłębuszkowych (JG) w nerkach oraz miejscowe nadżerki w żołądku gruczołowym. Wszystkie te zmiany były odwracalne po 4-tygodniowym okresie zdrowienia i uznano, że są wynikiem nasilenia działań farmakologicznych.

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

Amlodypina

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

Zaburzenia płodności

W badaniu na szczurach nie stwierdzono, aby amlodypina (podawana samcom przez 64 dni i samicom przez 14 dni przed parowaniem w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę [8 razy* większych w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg]) wpływała na płodność. W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano przez 30 dni amlodypinę bezylan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi (w przeliczeniu na mg/kg mc.), stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, a także zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata w takiej ilości, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

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

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Walsartan

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

U szczurów dawki toksyczne dla matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie wartości parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, rozrost kanalików nerkowych i 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 w przeliczeniu na mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

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

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

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Otoczka:

Tabletki 5 mg + 160 mg + 12,5 mg
Hypromeloza (typ 2910)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
Talk

Tabletki 10 mg + 160 mg + 12,5 mg
Hypromeloza (typ 2910)
Makrogol 4000
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tabletki 10 mg + 160 mg + 25 mg
Hypromeloza (typ 2910)
Makrogol 4000
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.08.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.06.2025 r.