

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Salvo 20 mg/5 mg comprimate filmate
Salvo 40 mg/5 mg comprimate filmate
Salvo 40 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Salvo 20 mg/5 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 20 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Salvo 40 mg/5 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Salvo 40 mg/10 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat filmat conține olmesartan medoxomil 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Salvo 20 mg/5 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, marcate cu "L" pe o față, netede pe cealaltă față, cu diametru de 6,1 mm.

Salvo 40 mg/5 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu "I" pe o față, netede pe cealaltă față, cu diametru de 8,1 mm.

Salvo 40 mg/10 mg: comprimate filmate: rotunde, biconvexe, de culoare roșu-brun, marcate cu "H" pe o față, netede pe cealaltă față, cu diametru de 8,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Salvo este indicat la pacienții adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil sau amlodipină, administrate în monoterapie (vezi pct. 4.2 și pct. 5.1)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată de Salvo este de 1 comprimat pe zi.

Salvo 20 mg/5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu olmesartan medoxomil 20 mg sau amlodipină 5 mg, administrate în monoterapie.

Salvo 40 mg/5 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Salvo 20 mg/5 mg.

Salvo 40 mg/10 mg poate fi administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Salvo 40 mg/5 mg.

Se recomandă o stabilire treptată a dozelor componentelor individuale, înainte de trecerea la combinația în doză fixă. În cazul în care este adecvat clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinația în doză fixă.

Pentru a facilita administrarea, pacienții tratați cu olmesartan medoxomil și amlodipină, sub formă de comprimate separate, pot fi trecuți la comprimatele de Salvo care conțin aceleași doze ale componentelor.

Salvo poate fi administrat cu sau fără alimente.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

În general, la persoanele vârstnice nu este necesară ajustarea dozei recomandate, dar creșterea dozei trebuie realizată cu precauție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Dacă în cursul stabilirii treptate a dozelor este necesară administrarea dozei maxime zilnice de 40 mg olmesartan medoxomil, tensiunea arterială trebuie monitorizată strict.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 20-60 ml/min), conform experienței limitate de administrare de doze mari la această grupă de pacienți, doza maximă de olmesartan medoxomil este de 20 mg olmesartan medoxomil o dată pe zi.

Utilizarea de Salvo la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min) nu este recomandată (vezi pct. 4.4, 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei.

Insuficiență hepatică

Salvo trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4, 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, se recomandă o doză inițială de 10 mg olmesartan medoxomil zilnic iar doza maximă nu trebuie să depășească 20 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică care sunt tratați cu diuretice și/sau alte medicamente antihipertensive, se recomandă monitorizarea strictă a tensiunii arteriale și a funcției renale. Nu există experiență cu privire la utilizarea olmesartanului medoxomil la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit la pacienții cu afecțiuni hepatice și nu s-a stabilit schema terapeutică. Ca urmare, Salvo trebuie administrat cu precauție la acești pacienți. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată în insuficiență hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu cea mai mică

doză, care ulterior poate fi crescută lent. Utilizarea Salvo la pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată (vezi pct. 4.3)

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea olmesartan medoxomil/amlodipină pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatul trebuie înghițit cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă). Comprimatul nu trebuie mestecat și trebuie administrat la aceeași oră, în fiecare zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Insuficiență hepatică severă și obstrucție biliară (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă a Salvo cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Din cauza componentei amlodipină, Salvo este, de asemenea, contraindicat la pacienții cu:

- hipotensiune arterială severă.
- șoc (inclusiv șoc cardiogen).
- obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare).
- insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic post infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu hipovolemie sau depleție de sodiu

La pacienții cu depleție volumică și/sau de sodiu, determinată de tratament diuretic intensiv, regim alimentar cu restricție de sare, diaree sau vărsături, în special după administrarea primei doze, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Se recomandă corectarea acestei situații înainte de administrarea de Salvo sau monitorizarea clinică strictă la inițierea tratamentului.

Alte afecțiuni care determină stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (adică pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau afecțiuni renale subiacente, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente care acționează asupra acestui sistem, cum sunt antagoniștii receptorilor de angiotensină II, a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rar, insuficiență renală acută.

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal

Când se utilizează Salvo la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului și creatininei. Utilizarea Salvo nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min) (vezi pct. 4.2, 5.2). Nu există experiență cu privire la administrarea de olmesartan medoxomil/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (adică clearance-ul creatininei < 12 ml/min).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Insuficiență hepatică

Expunerea la amlodipină și olmesartan medoxomil este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). Trebuie luate măsuri de precauție în cazul în care se administrează Salvo la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza de olmesartan medoxomil nu trebuie să depășească 20 mg (vezi pct. 4.2). La pacienții cu insuficiență hepatică, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat utilizând doze începând de la partea inferioară a intervalului de doze și se recomandă prudență, atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozelor. Utilizarea Salvo la pacienții cu insuficiență hepatică severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Hiperkaliemie

Similar altor antagoniști de angiotensină II și inhibitori ai ECA, în timpul tratamentului, în special în cazul prezenței insuficienței renale și/sau insuficienței cardiace (vezi pct. 4.5), poate să apară hiperkaliemie. La pacienții cu risc este recomandată monitorizarea strictă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Utilizarea concomitentă de suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau de alte medicamente care pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului (heparină, etc.) trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Litiu

Similar altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, administrarea concomitentă de Salvo cu litiu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Stenoză de valvă aortică sau mitrală; cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: Din cauza componentei amlodipină din Salvo, similar tuturor celorlalte vasodilatatoare, este indicată precauție specială la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică sau mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Ca urmare, utilizarea Salvo nu este recomandată la acești pacienți.

Insuficiență cardiacă

La persoanele cu predispoziție, ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, pot fi anticipate modificări ale funcției renale. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă, a căror funcție renală poate fi dependentă de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și (rar) cu insuficiență renală acută și/sau deces.

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu de lungă durată, cu amlodipină, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasele NYHA III-IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină, comparativ cu grupul la care

s-a administrat placebo (vezi pct.5.1). Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și a mortalității.

Enteropatie asemănătoare celei din boala celiacă (sprue)

În cazuri foarte rare, a fost raportată diaree severă, cronică, cu pierdere substanțială în greutate la pacienții tratați cu olmesartan după câteva luni sau ani de la inițierea administrării medicamentului, probabil determinată de o reacție de hipersensibilitate locală tardivă. Biopsiile intestinale ale pacienților au demonstrat adeseori atrofia a vilozităților. Dacă un pacient prezintă aceste simptome în timpul tratamentului cu olmesartan, și în absența altor etiologii evidente, tratamentul cu olmesartan trebuie întrerupt imediat și nu trebuie reinițiat. Dacă diareea nu se ameliorează în timpul săptămânii după încetarea tratamentului, recomandarea specialistului (de exemplu, un gastroenterolog) trebuie luată în considerare în continuare.

Diferențe etnice

Similar tuturor celorlalți antagoniști ai angiotensinei II, efectul de scădere a tensiunii arteriale al Salvo poate fi ceva mai mic la pacienții aparținând rasei negre, comparativ cu pacienții aparținând celorlalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a statusului hiporeninemic în cadrul populației hipertensive aparținând rasei negre.

Vârstnici

Creșterea dozei la persoane vârstnice trebuie făcută cu grijă (vezi pct. 5.2).

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Doar în cazul în care nu este considerată esențială continuarea tratamentului cu antagoniști ai angiotensinei II, pacientele care au planificat o sarcină trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ, al cărui profil de siguranță pentru utilizarea în timpul sarcinii este stabilit. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II trebuie întrerupt imediat, și, dacă este adecvat, trebuie inițiat tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Alte atenționări

Similar oricărui medicament antihipertensiv, la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau cu boală ischemică cerebrovasculară, scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni potențiale legate de combinația în doză fixă Salvo

Trebuie luate în calcul în cazul administrării concomitente cu

Alte medicamente antihipertensive

Efectul de scădere al tensiunii arteriale al Salvo poate fi crescut prin administrarea concomitentă cu alte medicamente antihipertensive (de exemplu, alfa blocante, diuretice).

Interacțiuni potențiale legate de componenta olmesartan medoxomil a Salvo

Nu este recomandată administrarea concomitentă cu

Inhibitori ai ECA, blocante ale receptorilor angiotensinei II sau aliskiren

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului

Administrarea concomitentă cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau cu alte medicamente care pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale potasiului (de exemplu: heparină, inhibitori ai ECA) poate determina creșterea concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4). Dacă trebuie prescrise concomitent cu Salvo medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale potasiului, este recomandată monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului.

Litiu

În cursul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și, rar, cu antagoniști de angiotensină II, au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și ale toxicității litiului. Ca urmare, nu este recomandată administrarea concomitentă a Salvo cu litiu (vezi pct. 4.4). Dacă se dovedește necesară administrarea concomitentă a Salvo cu litiul, este recomandată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului.

Administrare concomitentă care necesită precauție:

Medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), incluzând inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g pe zi) și AINS neselective

În cazul administrării simultane de antagoniști ai angiotensinei II cu AINS, poate să apară atenuarea efectului antihipertensiv. În plus, administrarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II cu AINS poate determina creșterea riscului de afectare a funcției renale și poate determina o creștere a concentrației plasmatice a potasiului. Ca urmare, este recomandată monitorizarea funcției renale la inițierea unui astfel de tratament concomitent, precum și hidratarea corespunzătoare a pacientului.

Colesevelam chelator ai acizilor biliari

Administrarea concomitentă de clorhidrat de colesevelam chelator ai acizilor biliari reduce expunerea sistemică și concentrația plasmatică maximă de olmesartan și reduce $t_{1/2}$. Administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de clorhidrat de colesevelam reduce efectul interacțiunii dintre medicamente. Trebuie luată în considerare administrarea olmesartan medoxomil cu cel puțin 4 ore înainte de doza de clorhidrat de colesevelam (vezi pct. 5.2).

Informații suplimentare

După tratamentul cu un antiacid (hidroxid de aluminiu și magneziu), s-a observat o scădere ușoară a biodisponibilității olmesartanului.

Olmesartanul medoxomil nu a avut niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii warfarinei sau farmacocineticii digoxinei. La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a olmesartanului medoxomil cu pravastatină nu a avut efecte clinic semnificative asupra farmacocineticii niciuneia dintre componente.

In vitro, olmesartanul nu a avut efecte inhibitorii, clinic semnificative, asupra enzimelor citocromului uman P450, 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 și nu a avut sau a avut efecte inductoare minime asupra activității citocromului P450 la șobolan. Nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative între olmesartan și medicamentele metabolizate prin intermediul enzimelor citocromului P450 enumerate mai sus.

Interacțiuni potențiale legate de componenta amlodipină din Salvo

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori CYP3A4 puternici sau moderați (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la persoanele vârstnice. Există un risc

crescut de hipotensiune arterială. Se recomandă observarea atentă a pacienților și poate fi necesară ajustarea dozei.

Inductori ai CYP3A4

În cazul administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și ajustarea dozei trebuie luată în considerare atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă, în special cu inductori puternici ai CYP3A4, de exemplu rifampicină, *hypericum perforatum*.

Dantrolen (perfuzie)

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, se observă cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermie malignă și tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente

Efectul de scădere a tensiunii arteriale al amlodipinei potențează efectul de scădere al tensiunii arteriale al altor medicamente antihipertensive.

În studii clinice privind interacțiunea, amlodipina nu influențează farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau a warfarinei.

Simvastatină

Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere de 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu simvastatina în monoterapie. La pacienții tratați cu amlodipină, trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg pe zi.

Tacrolimus

Există un risc de creștere a concentrațiilor plasmatică de tacrolimus, atunci când acesta este administrat concomitent cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea indusă de tacrolimus, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatică de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

Inhibitorii mecanici ai țintei rapamicinei (mTOR): inhibitori mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi CYP3A

Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente cu inhibitori ai mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.

Ciclosporină

Într-un studiu prospectiv la pacienții cu transplant renal, a fost observată o creștere medie de 40% a concentrațiilor plasmatică de ciclosporină atunci când este administrată concomitent cu amlodipină. Administrarea concomitentă a Salvo cu ciclosporină poate crește expunerea la ciclosporină. Monitorizarea concentrațiilor de ciclosporină în timpul administrării concomitente și reduceri ale dozei de ciclosporină trebuie realizată în funcție de necesități.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina (vezi pct. 4.3)

Nu există date cu privire la utilizarea olmesartan medoxomil/amlodipină la gravide. La animale, nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere cu olmesartan medoxomil/amlodipină.

Olmесartan medoxomil (substanță activă din Salvo)

Administrarea antagoniștilor angiotensinei II nu este recomandată în cursul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Administrarea antagoniștilor angiotensinei II este contraindicată în cursul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Deoarece nu există date epidemiologice controlate asupra riscului utilizării antagoniștilor angiotensinei II, pentru această clasă de medicamente pot exista riscuri similare. În cazul în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai angiotensinei II nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că expunerea la tratamentul cu antagoniști ai angiotensinei II în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai angiotensinei II a avut loc din al doilea trimestru de sarcină se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou născuții și sugarii ale căror mame au utilizat antagoniști ai angiotensinei II trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipină (substanță activă din Salvo)

Date asupra unui număr limitat de sarcini expuse, nu indică faptul că amlodipina sau alt antagonist al receptorilor de calciu au efecte nocive asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, există riscul unui travaliu prelungit.

În concluzie, Salvo nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în cursul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

La șobolani, olmesartanul se excretă în lapte. Cu toate acestea, la om, nu se cunoaște dacă olmesartanul se excretă în laptele matern. Amlodipina se excretă în laptele uman. Procentul din doza maternă primit de către sugar a fost estimat într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului.

Salvo nu este recomandat în timpul alăptării și sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui copil nou-născut sau prematur.

Fertilitatea

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Salvo poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La pacienții care urmează un tratament antihipertensiv pot să apară ocazional amețeli, cefalee, greață sau oboseală, care pot afecta vigilența. Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Olmесartan medoxomil/amlodipină

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu olmesartan medoxomil/amlodipină sunt edemul periferic (11,3%), cefaleea (5,3%) și amețelile (4,5%).

Reacțiile adverse la olmesartan medoxomil/amlodipină provenire din studii clinice, studii post-autorizare privind siguranța și din raportări spontane au fost enumerate în tabelul de mai jos ca reacții adverse la fiecare componentă în parte, olmesartan medoxomil și amlodipină, având la bază profilul de siguranță al acestor substanțe.

Pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse s-a folosit următoarea terminologie:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvențe		
		Combinăția în doză fixă olmesartan/amlodipină	Olmesartan	Amlodipină
Tulburări hematologice și limfatice	Leucocitopenie			Foarte rare
	Trombocitopenie		Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice/hipersensibilitate la medicament	Rare		Foarte rare
	Reacții anafilactice		Mai puțin frecvente	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie			Foarte rare
	Hiperkaliemie	Mai puțin frecvente	Rare	
	Hipertrigliceridemie		Frecvente	
	Hiperuricemie		Frecvente	
Tulburări psihice	Confuzie			Rare
	Depresie			Mai puțin frecvente
	Insomnie			Mai puțin frecvente
	Iritabilitate			Mai puțin frecvente
	Scădere a libidoului	Mai puțin frecvente		
	Modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate)			Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Disgeuzie			Mai puțin frecvente
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	Frecvente (în special la începutul tratamentului)

	Hipertonie			Foarte rare
	Hipoestezie	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Letargie	Mai puțin frecvente		
	Parestezie	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Neuropatie periferică			Foarte rare
	Amețeli posturale	Mai puțin frecvente		
	Tulburări de somn			Mai puțin frecvente
	Somnolență			Frecvente
	Sincopă	Rare		Mai puțin frecvente
	Tremor			Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)			Mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus			Mai puțin frecvente
	Vertij	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări cardiace	Angină pectorală		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente (inclusiv agravare a anginei pectorale)
	Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)			Mai puțin frecvente
	Infarct miocardic			Foarte rare
	Palpitații	Mai puțin frecvente		Frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente		
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente		
	Hiperemie facială tranzitorie	Rare		Frecvente
	Vasculită			Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronșită		Frecvente	
	Tuse	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Mai puțin frecvente		Frecvente
	Faringită		Frecvente	
	Rinită		Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală		Frecvente	Frecvente
	Modificări ale peristaltismului intestinal (inclusiv diaree și constipație)			Frecvente

	Constipație	Mai puțin frecvente		
	Diaree	Mai puțin frecvente	Frecvente	
	Xerostomie	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Dispepsie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Gastrită			Foarte rare
	Gastroenterită		Frecvente	
	Hiperplazie gingivală			Foarte rare
	Greață	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Pancreatită			Foarte rare
	Durere abdominală superioară	Mai puțin frecvente		
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Enteropatie asemănătoare celei din boala celiacă (sprue) (vezi pct. 4.4)		Foarte rare	
Tulburări hepatobiliare	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice		Frecvente	Foarte rare (mai consistente în prezența colestazei)
	Hepatită			Foarte rare
	Icter			Foarte rare
	Hepatită autoimună*		Cu frecvență necunoscută	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie			Mai puțin frecvente
	Angioedem		Rare	Foarte rare
	Dermatită alergică		Mai puțin frecvente	
	Eritem polimorf			Foarte rare
	Exantem		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Dermatită exfoliativă			Foarte rare
	Hiperhidroză			Mai puțin frecvente
	Fotosensibilitate			Foarte rare
	Prurit		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Purpură			Mai puțin frecvente
	Edem Quincke			Foarte rare
	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Modificare a culorii pielii			Mai puțin frecvente
	Sindrom Stevens-Johnson			Foarte rare
	Necroliză epidermică toxică			Cu frecvență necunoscută

	Urticarie	Rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Edem articular			Frecvente
	Artralgie			Mai puțin frecvente
	Artrită		Frecvente	
	Dorsalgie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Spasm muscular	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Mialgie		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente		
	Dureri scheletice		Frecvente	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală acută		Rare	
	Hematurie		Frecvente	
	Creștere a frecvenței urinării			Mai puțin frecvente
	Tulburări de micțiune			Mai puțin frecvente
	Nicturie			Mai puțin frecvente
	Polachiurie	Mai puțin frecvente		
	Insuficiență renală		Rare	
	Infecție a tractului urinar		Frecvente	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă/impotență	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Ginecomastie			Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Durere toracică		Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem facial	Rare	Mai puțin frecvente	
	Fatigabilitate	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Simptome asemănătoare gripei		Frecvente	
	Letargie		Rare	
	Stare generală de rău		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem	Frecvente		Foarte frecvente
	Durere		Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	Frecvente	Frecvente	
	Edem cu godeu	Frecvente		
Investigații diagnostice	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente	Rare	
	Creștere a valorii creatin fosfokinazei sanguine		Frecvente	

	Scădere a potasemiei	Mai puțin frecvente		
	Creștere a uremiei		Frecvente	
	Creștere a valorii acidului uric în sânge	Mai puțin frecvente		
	Creștere a valorii gama glutamil transferazei în sânge	Mai puțin frecvente		
	Scădere a greutateii corporale			Mai puțin frecvente
	Creștere a greutateii corporale			Mai puțin frecvente

*Ulterior punerii pe piață s-au raportat cazuri de hepatită autoimună, cu perioadă de latență de câteva luni până la câțiva ani, reversibile după oprirea administrării de olmesartan.

În asociere temporală cu administrarea de blocante ale receptorilor angiotensinei II, au fost raportate cazuri izolate de rabdomioliză.

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal la pacienții tratați cu amlodipină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu olmesartan medoxomil/amlodipină. Efectele cele mai probabile ale supradozajului cu olmesartan medoxomil sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; bradicardia poate fi întâlnită dacă apare stimulare parasimpatică (vagală).

Este de așteptat ca supradozajul cu amlodipină să determine vasodilatație periferică marcată, cu hipotensiune arterială marcată și, posibil, tahicardie reflexă. S-a raportat hipotensiune arterială sistemică marcată și potențial prelungit până la șoc urmat de deces.

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

Abordare terapeutică

Dacă ingestia este recentă, poate fi luat în considerare lavajul gastric. La subiecții sănătoși, s-a demonstrat că administrarea de cărbune activat imediat sau până la 2 ore după ingestia de amlodipină reduce substanțial absorbția amlodipinei.

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic determinată de supradozajul cu Salvo necesită tratament intensiv de susținere a sistemului cardiovascular, incluzând monitorizarea strictă a funcției cardiace și pulmonare, ridicarea extremităților și evaluarea volumului circulator și a debitului urinar. Pentru refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale poate fi util un vasoconstrictor, cu condiția să nu existe contraindicații pentru

utilizarea sa. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică pentru a contracara efectele blocării canalelor de calciu.

Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, este puțin probabil ca dializa să aducă vreun beneficiu. Nu este cunoscut clearance-ul prin dializă al olmesartanului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09DB02.

Mecanism de acțiune

Salvo este o combinație în doză fixă între un antagonist al receptorului de angiotensină II, olmesartan medoxomil și un blocant al canalelor de calciu, besilat de amlodipină. Combinația în doză fixă dintre aceste substanțe active are un efect antihipertensiv sinergic aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă în parte.

Eficacitate și siguranță clinică

Olmesartan medoxomil/amlodipină

Într-un studiu cu protocol factorial, controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb, cu durată de 8 săptămâni, efectuat la 1940 de pacienți (71% de tip caucazian și 29% de tip non-caucazian), tratamentul cu fiecare combinație de doze a olmesartan medoxomil/amlodipină a determinat scăderi semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale diastolice și sistolice, comparativ cu administrarea în monoterapie a fiecărei componente. Modificarea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost dependentă de doză: -24/-14 mmHg (combinația 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (combinația 40 mg/5 mg) și -30/-19 mmHg (combinația 40 mg/10 mg).

Olmesartan medoxomil/amlodipină 40 mg/5 mg a scăzut tensiunea arterială sistolică/diastolică, în clinostatism, cu 2,5/1,7 mmHg în plus față de olmesartan medoxomil/amlodipină 20 mg/5 mg. În mod similar, olmesartan medoxomil/amlodipină 40 mg/10 mg a scăzut tensiunea arterială sistolică/diastolică în clinostatism, cu încă 4,7/3,5 mmHg față de Salvo 40 mg/5 mg.

Procentul de pacienți la care s-a atins obiectivul principal de normalizare a tensiunii arteriale (<140/90 mmHg la pacienții fără diabet zaharat și < 130/80 mmHg la pacienții cu diabet zaharat) a fost de 42,5%, 51,0% și 49,1% pentru olmesartan medoxomil/amlodipină 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, respectiv 40 mg/10 mg.

Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv al olmesartan medoxomil/amlodipină a fost, în general, obținută în primele 2 săptămâni de tratament.

Un al doilea studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo, a evaluat eficacitatea adăugării amlodipinei la tratamentul pacienților caucazieni a căror tensiune arterială a fost inadecvat controlată după 8 săptămâni administrare a 20 mg olmesartan medoxomil, în monoterapie.

La pacienții care au fost tratați în continuare numai cu 20 mg olmesartan medoxomil, tensiunea arterială sistolică/diastolică s-a redus cu -10,6/-7,8 mmHg, după un tratament cu durată de 8 săptămâni. Adăugarea a 5 mg amlodipină, timp de 8 săptămâni, a determinat reducerea tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu -16,2/-10,6 mmHg (p=0,0006).

Procentul de pacienți la care s-a atins obiectivul principal de normalizare a tensiunii arteriale (<140/90 mmHg la pacienții fără diabet zaharat și < 130/80 mmHg la pacienții cu diabet zaharat) a fost de 44,5% pentru pacienții tratați cu combinația 20 mg/5 mg comparativ cu 28,5% la cei tratați numai cu 20 mg olmesartan medoxomil.

Un studiu suplimentar a evaluat adăugarea de diverse doze de olmesartan medoxomil la pacienți caucazieni, a căror tensiune arterială nu a fost controlată adecvat după 8 săptămâni de monoterapie cu 5 mg amlodipină. La pacienții care au fost tratați în continuare numai cu 5 mg amlodipină, tensiunea arterială sistolică/diastolică a fost redusă cu -9,9/-5,7 mmHg, după încă 8 săptămâni. Adăugarea de 20 mg olmesartan medoxomil a avut ca rezultat scăderea tensiunii arteriale sistolice/diastolice cu -15,3/-9,3 mmHg, iar adăugarea de 40 mg olmesartan medoxomil a avut ca rezultat o scădere a tensiunii arteriale cu -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$). Procentul de pacienți la care s-a atins obiectivul principal de normalizare a tensiunii arteriale ($< 140/90$ mmHg la pacienții fără diabet zaharat și $130/80$ mmHg la pacienții cu diabet zaharat) a fost de 29,9% la grupul care a fost tratat în continuare 5 mg amlodipină, în monoterapie, de 53,5% la grupul tratat cu olmesartan medoxomil/amlodipină 20 mg/5 mg și de 50,5% la grupul tratat cu olmesartan medoxomil/amlodipină 40 mg/5 mg.

Nu sunt disponibile date randomizate la pacienții hipertensivi a căror tensiune arterială nu este controlată terapeutic, care urmează tratament combinat cu olmesartan medoxomil/amlodipină, administrat în doză medie, comparativ cu cei la care se stabilesc treptat dozele de amlodipină sau olmesartan, utilizate în monoterapie, până la doză maximă.

Cele trei studii efectuate confirmă faptul că efectul de scădere a tensiunii arteriale al olmesartan medoxomil/amlodipină, administrat o dată pe zi, s-a menținut pe toată durata intervalului de 24 ore dintre doze, cu un raport între valoarea minimă și cea maximă pentru răspunsul sistolic și cel diastolic de 71% - 82% și cu eficacitate menținută în interval de 24 de ore, confirmată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale.

Efectul antihipertensiv al olmesartan medoxomil/amlodipină a fost similar, indiferent de vârstă și sex și a fost asemănător la pacienții cu și fără diabet zaharat.

În două studii deschise, nerandomizate, extinse, după un an de tratament, s-a demonstrat eficacitatea susținută a utilizării olmesartan medoxomil/amlodipină 40 mg/5 mg, la 49 -67 % dintre pacienți.

Olmesartan medoxomil (substanță activă din Salvo)

Componenta olmesartan medoxomil a Salvo este un antagonist selectiv al receptorului de angiotensină II de tip 1 (AT_1).

Olmesartanul medoxomil este convertit rapid la metabolitul activ farmacologic, olmesartan. Angiotensina II este principalul hormon vasoactiv al sistemului renină-angiotensină-aldosteron și are un rol important în fiziopatologia hipertensiunii arteriale. Efectele angiotensinei II includ vasoconstricție, stimularea sintezei și eliberării aldosteronului, stimulare cardiacă și reabsorbție renală de sodiu. Olmesartanul blochează efectul vasoconstrictor și pe cel de stimulare a secreției de aldosteron al angiotensinei II, prin blocarea legării sale de receptorul AT_1 , la nivel tisular, incluzând mușchii netezi vasculari și glanda suprarenală. Acțiunea olmesartanului este independentă de sursa sau de calea sintezei angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor angiotensinei II (AT_1) de către olmesartan determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale reninei, angiotensinei I și II și la ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice ale aldosteronului.

La pacienții cu hipertensiune arterială, olmesartanul medoxomil determină o scădere de lungă durată a tensiunii arteriale, dependentă de doză.

Nu există nicio dovadă de hipotensiune arterială la administrarea primei doze, de tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau de hipertensiune arterială de rebound, după întreruperea bruscă a tratamentului.

După administrarea o dată pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială, olmesartanul medoxomil determină o scădere eficace și constantă a tensiunii arteriale, pe durata intervalului de 24 de ore dintre doze. Administrarea o dată pe zi a determinat scăderi similare ale tensiunii arteriale ca și administrarea aceleiași doze zilnice totale, divizată în două prize.

În cazul tratamentului continuu, scăderile maxime ale tensiunii arteriale s-au obținut după 8 săptămâni de la inițierea tratamentului, cu toate că un procent substanțial al efectului de scădere a tensiunii arteriale a fost observat, deja, după 2 săptămâni de tratament.

Efectul olmesartanului medoxomil asupra mortalității și morbidității nu este încă cunoscut.

Studiul clinic randomizat cu olmesartan de prevenire a microalbuminuriei din diabet (The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) care a inclus 4447 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu albuminurie normală și cel puțin un factor suplimentar de risc cardiovascular, a investigat dacă tratamentul cu olmesartan ar putea întârzia debutul microalbuminuriei. În timpul duratei medii de urmărire de 3,2 ani, pacienții au utilizat fie olmesartan fie placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, cu excepția inhibitorilor ECA sau a blocantelor receptorilor angiotensinei (BRA).

Studiul a demonstrat o reducere semnificativă a riscului, în favoarea olmesartan, privind criteriul principal de evaluare - timpul până la debutul microalbuminuriei. După ajustarea diferențelor tensiunii arteriale această reducere a riscului nu a mai fost semnificativă statistic. Microalbuminuria a apărut la 8,2% dintre pacienții din grupul de tratament cu olmesartan (178 din 2160 pacienți) și la 9,8% în grupul cu administrare de placebo (210 din 2139).

Criteriile de evaluare secundare - evenimente cardiovasculare s-au constatat la 96 de pacienți (4,3%) din grupul de tratament olmesartan și la 94 de pacienți (4,2%) din grupul cu administrare placebo. Incidența mortalității cardiovasculare a fost mai mare în grupul de tratament cu olmesartan, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (15 pacienți (0,7%) față de 3 pacienți (0,1%)), în ciuda unor frecvențe similare pentru accident vascular cerebral non-letal (14 pacienți (0,6%) față de 8 pacienți (0,4%)), infarct miocardic non-letal (17 pacienți (0,8%) comparativ cu 26 pacienți (1,2%)) și mortalitate non-cardiovasculară (11 pacienți (0,5%) față de 12 pacienți (0,5%)). Mortalitatea generală în grupul de tratament olmesartan a crescut numeric (26 de pacienți (1,2%), față de 15 pacienți (0,7%)), fiind determinată în principal de un număr mai mare de evenimente cardiovasculare letale.

În studiul clinic ORIENT (The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) s-au investigat efectele olmesartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la 577 pacienți randomizați japonezi și chinezi și cu diabet zaharat de tip 2 cu nefropatie cu semnificație clinică. În timpul duratei medii de urmărire de 3,1 ani, pacienții au utilizat fie olmesartan sau placebo, în plus față de alte medicamente antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA.

Criteriul de evaluare primar compus (timpul până la primul eveniment de dublare a creatininei serice, boală renală în stadiu terminal, toate cauzatoare de deces) s-a constatat la 116 de pacienți din grupul de tratament cu olmesartan (41,1%) și la 129 de pacienți din grupul cu administrare de placebo (45,4%) (RR 0,97 (ÎI 95% 0,75-1,24); $p = 0,791$). Criteriul de evaluare compus cardiovascular secundar s-a constatat la 40 de pacienți tratați cu olmesartan (14,2%) și la 53 de pacienți cărora li s-a administrat placebo (18,7%). Criteriul de evaluare cardiovascular compus a inclus deces cardiovascular la 10 (3,5%) pacienți tratați cu olmesartan, comparativ cu 3 (1,1%) la care s-a administrat placebo, mortalitate generală la 19 (6,7%), comparativ cu 20 (7,0%), accident vascular cerebral non-letal la 8 (2,8%), comparativ cu 11 (3,9%) și infarct miocardic non-letal la 3 (1,1%), comparativ cu 7 (2,5%).

Amlodipină (substanță activă din Salvo)

Componenta amlodipină din Salvo este un blocant al canalelor de calciu, care inhibă influxul transmembranar de ioni de calciu prin canalele de tip L, voltaj-dependente de la nivelul inimii și mușchilor netezi. Datele experimentale indică faptul că amlodipina se leagă atât de situsurile de legare dihidropiridinice cât și de cele non-dihidropiridinice. Amlodipina acționează relativ selectiv la nivel vascular, cu un efect mai mare asupra celulelor musculare netede vasculare, decât asupra celulelor musculare cardiace. Efectul antihipertensiv al amlodipinei provine din efectul relaxant direct asupra mușchilor netezi arteriali, care determină scăderea rezistenței periferice și, astfel, duce la scăderea tensiunii arteriale.

La pacienții cu hipertensiune arterială, amlodipina determină o scădere a tensiunii arteriale, dependentă de doză, de lungă durată.

Nu există nicio dovadă cu privire la hipotensiune arterială după administrarea primei doze, de tahifilaxie în timpul tratamentului de lungă durată sau de hipertensiune arterială de rebound, după întreruperea bruscă a tratamentului.

După administrarea de doze terapeutice la pacienții cu hipertensiune arterială, amlodipina produce o scădere eficace a tensiunii arteriale în decubit dorsal, în poziție șezând și în ortostatism. Utilizarea de lungă durată a amlodipinei nu este asociată cu modificări semnificative ale frecvenței cardiace și ale concentrațiilor plasmatiche ale catecolaminelor. La pacienții cu hipertensiune arterială, cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină reduc rezistența vasculară renală, cresc rata de filtrare glomerulară și au efect asupra fluxului plasmatic renal, fără modificarea fracției de filtrare sau proteinurie.

În studii de hemodinamică efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă și în studiile clinice bazate pe teste de exercițiu fizic, efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa II –IV NYHA, s-a constatat faptul că amlodipina nu produce nicio deteriorare clinică, cuantificabilă prin toleranța la exerciții fizice, fracția de ejecție ventriculară stângă și prin semne și simptome clinice.

Un studiu controlat cu placebo (PRAISE) destinat să evalueze pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA, tratați cu digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a demonstrat că amlodipina nu determină creșterea riscului de deces sau a riscului combinat de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de urmărire, controlat cu placebo, de lungă durată (PRAISE 2), efectuat cu amlodipină la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA, fără simptome clinice sau obiective sugestive de etiologie ischemică, tratați cu doze stabile de inhibitori ECA, digitalice și diuretice, amlodipina nu a avut nici un efect asupra mortalității totale sau cardiovasculare. La aceeași populație, tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu o creștere a incidenței edemului pulmonar, cu toate că nu poate fi relaționat cu o diferență semnificativă în incidența agravării insuficienței cardiace, față de placebo.

Tratamentul profilactic al ischemiei miocardice acute (ALLHAT)

Un studiu dublu-orb, randomizat, pentru investigarea morbidității-mortalității, denumit Studiul privind Prevenirea Ischemiei Miocardice Acute prin Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat pentru a compara tratamentul cu medicamente noi și anume amlodipină 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg pe zi (inhibitor al ECA) ca tratamente de primă intenție, cu administrarea unui diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg pe zi, în hipertensiunea arterială ușoară și moderată.

A fost randomizat un număr total de 33357 de pacienți cu hipertensiune arterială, cu vârsta peste 55 de ani, urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc adițional pentru boala coronariană: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente (> 6 luni înaintea înrolării în studiu) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică confirmată (un total de 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), valoarea HDL colesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), statut de fumător în momentul includerii în studiu (21,9%).

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost unul combinat, incluzând boală coronariană cu evoluție letală sau infarct miocardic non-letal. Între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă nu au fost diferențe semnificative privind criteriul final principal de evaluare: RR (risc relativ) 0,98 cu Î (interval de încredere) 95% [0,90-1,07], p=0,65. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu final de evaluare, cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu amlodipină, comparativ cu grupul tratat cu clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38 cu Î 95% [1,25-1,52], p<0,001). Cu toate acestea, nu au fost înregistrate diferențe privind mortalitatea de orice cauză între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă: RR 0,96 cu Î 95% [0,89-1,02], p=0,20.

Alte informații:

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

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Olmesartan medoxomil/amlodipină

După administrarea pe cale orală de olmesartan medoxomil/amlodipină, concentrațiile plasmatice maxime ale olmesartanului și amlodipinei sunt atinse la 1,5 – 2 ore, respectiv 6 – 8 ore. Viteza și gradul absorbției celor două substanțe active din compoziția olmesartan medoxomil/amlodipină sunt echivalente cu viteza și gradul absorbției după utilizarea celor două componente sub formă de comprimate separate. Alimentele nu influențează biodisponibilitatea olmesartanului și amlodipinei din compoziția Salvo.

Olmesartan medoxomil (substanță activă din Salvo)

Absorbție și distribuție

Olmesartanul medoxomil este un promedicament. Acesta este transformat rapid la metabolitul activ farmacologic, olmesartan, prin intermediul esterazelor de la nivelul mucoasei intestinale și din sângele portal, în timpul absorbției din tractul gastro-intestinal. Nu a fost detectat olmesartan medoxomil netransformat sau lanț lateral de medoxomil în plasmă sau în excreții. Biodisponibilitatea absolută medie a olmesartanului, administrat sub forma farmaceutică de comprimat, a fost de 25,6%.

Media concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a olmesartanului este atinsă în aproximativ 2 ore după administrarea pe cale orală de olmesartan medoxomil, iar concentrațiile plasmatice ale olmesartanului cresc aproximativ liniar cu creșterea dozelor orale unice, până la aproximativ 80 mg.

Alimentele au un efect minim asupra biodisponibilității olmesartanului și, ca urmare, olmesartanul medoxomil poate fi administrat cu sau fără alimente.

Nu au fost observate diferențe clinic semnificative în ceea ce privește farmacocinetica olmesartanului legate de sex.

Olmesartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (99,7%), dar potențialul de interacțiune clinic semnificativă, cu deplasare de pe situsurile de legare de proteinele plasmatică, între olmesartan și alte substanțe active care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, administrate concomitent, este mic (fapt confirmat de absența unei interacțiuni semnificative clinic între olmesartan medoxomil și warfarină). Legarea olmesartanului de celulele sanguine este neglijabilă. Volumul mediu de distribuție, după administrarea intravenoasă, este mic (16 - 29 l).

Metabolizare și eliminare

Clearance-ul plasmatic total al olmesartanului a fost cel obișnuit de 1,3 l/oră (CV 19%) și a fost relativ mic, comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 90 l/oră). După administrarea unei doze orale unice de olmesartan medoxomil, marcat cu ^{14}C , 10%-16% din doza marcată radioactiv a fost excretată pe cale renală (cea mai mare parte în primele 24 de ore după administrarea dozei), iar restul radioactivității recuperate a fost excretat prin materiile fecale. Pe baza biodisponibilității sistemice de 25,6%, se poate calcula că olmesartanul absorbit este eliminat atât prin excreție renală (aproximativ 40%) cât și prin excreție hepatobiliară (aproximativ 60%). Toată radioactivitatea recuperată a fost identificată ca olmesartan. Nu a fost detectat niciun alt metabolit semnificativ.

Recircularea enterohepatică a olmesartanului este minimă. Deoarece un procent mare de olmesartan se excretă pe cale biliară, utilizarea la pacienții cu obstrucție biliară este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olmesartanului este cuprins între 10 și 15 ore, după administrarea orală de doze repetate. Starea de echilibru este atinsă după administrarea primelor câteva doze și nu se observă acumulare suplimentară după 14 zile de administrare repetată. Clearance-ul renal este de aproximativ 0,5 - 0,7 l/oră și nu este dependent de doză.

Interacțiuni medicamentoase

Colesevelam chelator ai acizilor biliari:

Administrarea concomitentă de 40 mg olmesartan medoxomil și 3750 mg de clorhidrat de colesevelam la subiecți sănătoși a dus la reducerea cu 28% a C_{\max} și reducerea cu 39% a ASC de olmesartan. Efecte mai mici, reducerea cu 4% a C_{\max} și reducerea cu 15% a ASC s-au observat când olmesartan medoxomil a fost administrat cu 4 ore înainte de clorhidrat de colesevelam. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru olmesartan fost redus cu 50-52%, indiferent dacă sunt administrate concomitent sau cu 4 ore înainte de clorhidratul de colesevelam (vezi pct.4.5).

Amlodipină (substanță activă din Salvo)

Absorbție și distribuție

După administrarea orală de doze terapeutice, amlodipina este bine absorbită și atinge concentrația plasmatică maximă după 6-12 ore. Biodisponibilitatea a fost estimată ca fiind cuprinsă între 64% și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au demonstrat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatică.

Biodisponibilitate amlodipinei nu este influențată de aportul de alimente.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic la metaboliți inactivi și se excretă în urină 10% sub formă de substanță nemetabolizată și 60% sub formă de metaboliți.

Olmesartan medoxomil și amlodipină (substanțele active din Salvo)

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

La copiii și adolescenți nu sunt disponibile date de farmacocinetică.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

La pacienții cu hipertensiune arterială, ASC a olmesartanului, la starea de echilibru, crește cu aproximativ 35% la persoane vârstnice (cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani) și cu aproximativ 44% la persoanele foarte vârstnice (cu vârsta ≥ 75 ani), comparativ cu grupa de vârstă mai tânără (vezi pct. 4.2). Aceasta creștere a ASC poate avea o legătură parțială cu reducerea medie a funcției renale la această grupă de pacienți. Schema terapeutică recomandată la vârstnici este, însă, aceeași, dar se recomandă precauție în cazul creșterii dozelor.

Durata de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este comparabilă la pacienții tineri și la cei vârstnici. La vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă, determinând o creștere a ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiența cardiacă congestivă a fost, cum se aștepta, pentru grupul de pacienți de această vârstă, în acest studiu (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, ASC a olmesartanului, la starea de echilibru, a crescut cu 62%, 82% și cu 179% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv severă comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control (vezi pct. 4.2, 4.4).

Amlodipina este metabolizată în proporție mare la metaboliți inactivi. Zece procente din substanță se excretă sub formă nemodificată în urină. Modificările concentrației plasmatice a amlodipinei nu au legătură cu gradul de insuficiență renală. La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doză uzuală. Amlodipina nu este dializabilă.

Insuficiență hepatică

După administrare orală a unei doze unice, valorile ASC ale olmesartanului sunt cu 6% și 65% mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control, cu aceleași caracteristici. După 2 ore de la administrarea dozei, fracțiunea nelegată de olmesartan la voluntarii sănătoși, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și la pacienții insuficiență hepatică moderată, este de 0,26%, 0,34%, respectiv 0,41%. După administrarea de doze repetate, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, ASC medie a olmesartanului este, din nou, cu aproximativ 65% mai mare comparativ cu voluntarii sănătoși din grupul de control, cu aceleași caracteristici.

Valorile medii ale C_{max} a olmesartanului sunt similare la pacienții cu insuficiență hepatică și la voluntarii sănătoși. Olmesartan medoxomil nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.4).

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. La pacienții cu insuficiență hepatică, clearance-ul amlodipinei este redus și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, rezultând o creștere a ASC cu aproximativ 40 - 60% (vezi pct. 4.2, 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Având la bază profilul de toxicitate non-clinic al fiecărei substanțe în parte, nu este de așteptat o exacerbare a toxicității în cazul combinației în doză fixă, deoarece fiecare substanță are ținte diferite, adică rinichii în cazul olmesartanului medoxomil și inima în cazul amlodipinei.

Într-un studiu de toxicitate cu doze repetate, cu durată de 3 luni, efectuat la șobolani, s-a demonstrat că administrarea orală de olmesartan medoxomil/amlodipină, în combinație, a determinat următoarele modificări: scădere a numărului de hematii în hemoleucogramă și modificări renale, ambele putând fi induse de

componenta olmesartan medoxomil; modificări la nivelul intestinului (dilatare luminală și îngustare difuză a mucoasei ileusului și colonului) și modificări la nivelul glandelor suprarenale (hipertrofie a celulelor glomerulare corticale și vacuolizare a celulelor corticale fasciculare) și hipertrofie a ductelor glandelor mamare, care pot fi induse de componenta amlodipină. Aceste modificări nu au agravat toxicitatea existentă și raportată anterior pentru fiecare medicament în parte, nu au indus toxicitate suplimentară și nu au fost observate efecte toxice sinergice.

Olmesartan medoxomil (substanță activă din Salvo)

La șobolani și câini, în studiile de toxicitate cronică, olmesartan medoxomil a demonstrat efecte similare altor antagoniști ai receptorului de AT₁ și ale altor inhibitori ai ECA: creștere a uremiei (CPU) și creatininemiei; reducere a greutateii inimii; scădere a parametrilor hematologici eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit); dovezi histologice de leziune renală (leziuni degenerative ale epiteliului renal, subțiere a membranei bazale, dilatație tubulară). Aceste reacții adverse provocate de acțiunea farmacologică a olmesartanului medoxomil s-au înregistrat, de asemenea, în studiile preclinice cu alți antagoniști ai receptorului AT₁ și cu alți inhibitori ai ECA și pot fi reduse de administrarea orală simultană de clorură de sodiu.

La ambele specii, a fost observată creșterea activității reninei plasmatică și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, care sunt un efect tipic al clasei inhibitorilor ECA și al altor antagoniști ai receptorului AT₁, par să nu aibă nicio semnificație clinică.

In vitro, similar altor antagoniști ai receptorului AT₁, s-a demonstrat faptul că olmesartanul medoxomil crește incidența ruperii cromozomilor din culturile celulare. În câteva studii *in vivo* cu olmesartan medoxomil administrat oral în doze foarte mari, de până la 2000 mg/kg, nu s-au observat efecte relevante. Totalitatea datelor unui program restrâns de testare a genotoxicității sugerează faptul că olmesartan medoxomil este puțin probabil să exercite efecte genotoxice, în condițiile utilizării clinice.

Într-un studiu cu durata de 2 ani, efectuat la șobolani, precum și într-un studiu de carcinogenitate efectuat la șoareci transgenici, în 2 etape a câte 6 luni, nu s-a dovedit potențialul carcinogen al olmesartan medoxomil.

În studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani, olmesartan medoxomil nu a afectat fertilitatea și nu există nicio dovadă de efect teratogen. Ca și în cazul altor antagoniști ai angiotensinei II, supraviețuirea puilor a fost redusă după expunerea la olmesartan medoxomil și s-a observat dilatație a bazinei renale, după expunerea femelelor în ultima parte a sarcinii și în timpul perioadei de alăptare. Ca și în cazul altor medicamente antihipertensive, s-a demonstrat faptul că olmesartan medoxomil este mai toxic la femelele gestante de iepure, decât la femelele gestante de șobolan, dar, cu toate acestea, nu există niciun indiciu de fetotoxicitate.

Amlodipină (substanță activă din Salvo)

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârziere a nașterii, prelungire a duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg/ zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității.

Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatică scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene.

Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au pus în evidență efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

<Salvo 20 mg/5 mg>

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Talc

Dioxid de titan (E171)

Salvo 40 mg/5 mg

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Salvo 40 mg/10 mg

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al.

Cutii a câte 14, 28, 30, 56, 90, 98, 280 (10 x 28) și 300 (10 x 30) comprimate filmate.

Cutii cu blistere perforate cu doze unitare a: 10, 50 și 500 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA

Str. Fabricii nr. 124 Cluj Napoca

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15325/2024/01-11

15326/2024/01-11

15327/2024/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Mai 2019

Reînnoirea autorizației – Februarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024