

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Valtricom 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Valtricom 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Valtricom 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Valtricom 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mg/160 mg/12,5 mg:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinebesilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

5 mg/160 mg/25 mg:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinebesilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

10 mg/160 mg/12,5 mg:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinebesilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

10 mg/160 mg/25 mg:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinebesilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

10 mg/320 mg/25 mg:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinebesilata), 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

5 mg/160 mg/12,5 mg:

Bijele ili gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom K1 na jednoj strani tablete, dimenzija oko 13 x 8 mm.

5 mg/160 mg/25 mg:

Svijetložute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom K3 na jednoj strani tablete, dimenzija oko 13 x 8 mm.

10 mg/160 mg/12,5 mg:

Ružičaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom K2 na jednoj strani tablete, dimenzija oko 13 x 8 mm.

10 mg/160 mg/25 mg:

Smeđežute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom K4 na jednoj strani tablete, dimenzija oko 13 x 8 mm.

10 mg/320 mg/25 mg:

Smeđecrvene, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, dimenzija oko 18 x 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije kao nadomjesna terapija u odraslih bolesnika čiji je krvni tlak odgovarajuće kontroliran kombinacijom amlodipina, valsartana i hidroklorotiazida (HCT), uzetih bilo u obliku tri jednokomponentne formulacije ili u obliku dvokomponentne i jednokomponentne formulacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Valtricom je jedna tableta na dan koju je najbolje uzimati ujutro.

Prije prelaska na Valtricom bolesnici trebaju biti kontrolirani na stabilnim dozama monokomponenti koje se uzimaju u isto vrijeme. Dozu lijeka Valtricom treba temeljiti na dozama pojedinih komponenata kombinacije u vrijeme prelaska.

Najviša preporučena doza lijeka Valtricom je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog hidroklorotiazidne komponente, primjena lijeka Valtricom je kontraindicirana u bolesnika s anurijom (vidjeti dio 4.3) i u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Zbog komponente valsartana, Valtricom je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, bez kolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg te Valtricom stoga nije pogodan za ovu skupinu bolesnika (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Preporučena doza amlodipina nije utvrđena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Prilikom prebacivanja hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1) s oštećenjem funkcije jetre na Valtricom, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina kao komponente.

Zatajenje srca i bolest koronarnih arterija

U bolesnika sa zatajenjem srca i bolešću koronarnih arterija postoji ograničeno iskustvo s primjenom lijeka Valtricom, posebno u najvišoj dozi. Savjetuje se oprez u bolesnika sa zatajenjem srca i bolešću koronarnih arterija, posebno u najvišoj dozi lijeka Valtricom, 10 mg/320 mg/25 mg.

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

Zbog ograničenog broja dostupnih podataka u ovoj populaciji bolesnika, u starijih bolesnika se preporučuje oprez, uključujući češće praćenje krvnog tlaka, posebno s najvišom dozom lijeka Valtricom, 10 mg/320 mg/25 mg. Prilikom prebacivanja starijih hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1) na Valtricom, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina kao komponente.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Valtricomin u pedijatrijskoj populaciji (bolesnici mlađi od 18 godina) za indikaciju esencijalne hipertenzije.

Način primjene

Peroralna primjena.

Valtricom se može uzeti s hranom ili bez nje.

Tablete treba progutati cijele s nešto vode, u isto doba dana, po mogućnosti ujutro.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, druge derivate sulfonamida, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza ili kolestaza.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anurija i bolesnici na dijalizi.
- Istodobna primjena amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Refraktorna hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcijemija i simptomatska hiperuricemija.
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i aortalna stenoza visokog stupnja).
- Hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

U kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika s umjerenom do teškom nekomplikiranom hipertenzijom, izrazita hipotenzija, uključujući ortostatsku hipotenziju, viđena je u 1,7% bolesnika liječenih najvišom dozom amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida (10 mg/320 mg/25 mg) u usporedbi s 1,8% bolesnika liječenih valsartanom/hidroklorotiazidom (320 mg/25 mg), 0,4% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom (10 mg/320 mg) i 0,2% bolesnika liječenih hidroklorotiazidom/amlodipinom (25 mg/10 mg).

U bolesnika sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenjem volumena tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, nakon početka liječenja amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom moguća je pojava simptomatske hipotenzije. Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid smije se primjenjivati tek nakon korigiranja snižene razine natrija i/ili volumena tekućine.

Ako se uz amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid pojavi izrazita hipotenzija, bolesnika treba poleći na leđa i po potrebi, mu dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti kada se krvni tlak stabilizira.

Promjene elektrolita u serumu

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

U kontroliranom ispitivanju amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida, suprotni učinci 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida na kalij u serumu približno su se uravnotežili u mnogih bolesnika. U drugih bolesnika, jedan od ovih dvaju učinaka može biti dominantan. Radi otkrivanja moguće neravnoteže elektrolita potrebno je provoditi periodičko određivanje elektrolita u serumu u odgovarajućim vremenskim intervalima.

Radi otkrivanja moguće neravnoteže elektrolita potrebno je provoditi periodičko određivanje elektrolita i naročito kalija u serumu u odgovarajućim vremenskim intervalima, posebno u bolesnika u kojih postoje i drugi faktori rizika, poput poremećaja bubrežne funkcije, liječenja drugim lijekovima ili neravnoteže elektrolita u anamnezi.

Valsartan

Istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razine kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Po potrebi se može provesti praćenje kalija.

Hidroklorotiazid

Liječenje amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom smije se započeti tek nakon korigiranja hipokalijemije i eventualne prateće hipomagnezijemije. Tiazidski diuretici mogu uzrokovati novi nastup hipokalijemije ili pogoršati već postojeću hipokalijemiju. Tiazidske diuretike treba s oprezom primjenjivati u bolesnika sa stanjima koji uključuju pojačani gubitak kalija, na primjer nefropatije s gubitkom soli i prerenalnog (kardiogenog) oštećenja bubrežne funkcije. Ako se hipokalijemija razvije tijekom terapije hidroklorotiazidom, potrebno je prekinuti uzimanje amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida sve dok se postigne stabilna korekcija ravnoteže kalija.

Tiazidski diuretici mogu uzrokovati novi nastup hiponatrijemije i hipokloremijske alkaloze ili pogoršati već postojeću hiponatrijemiju. Opažena je hiponatrijemija, praćena neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija). Liječenje hidroklorotiazidom smije se započeti tek nakon korekcije već postojeće hiponatrijemije. U slučaju razvoja teškog ili brzog oblika hiponatrijemije tijekom terapije amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom, liječenje je potrebno prekinuti do normalizacije natrijemije.

Sve bolesnike koji primaju tiazidske diuretike potrebno je periodički pratiti zbog moguće neravnoteže elektrolita, osobito kalija, natrija i magnezija.

Oštećenje funkcije bubrega

Tiazidski diuretici mogu uzrokovati azotemiju u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Kada se amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid primjenjuje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se periodičko praćenje serumskih elektrolita (uključujući kalij), razina kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, anurijom ili u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($GFR >30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) dozu amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida nije potrebno prilagođavati.

Stenoza bubrežne arterije

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid se treba primjenjivati s oprezom u liječenju hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega budući da se u ovih bolesnika može povisiti urea u krvi i serumski kreatinin.

Transplantacija bubrega

Do danas ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Oštećenje funkcije jetre

Valsartan se najvećim dijelom eliminira nepromijenjen putem žuči. Poluvijek amlodipina je produljen i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom; preporuke za dozu nisu utvrđene. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, bez kolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg, stoga amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid nije prikladan u toj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Angioedem

U bolesnika koji su liječeni valsartanom prijavljena je pojava angioedema, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koji uzrokuje opstrukciju dišnih puteva i/ili oticanje lica, usnica, ždrijela i/ili jezika. Neki od tih bolesnika imali su angioedem i ranije, s drugim lijekovima, uključujući ACE inhibitore. Bolesnici u kojih se razvije angioedem trebaju odmah prekinuti primjenu amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida i više ga ne smiju ponovo uzimati.

Zatajivanje srca i bolest koronarnih arterija/poslije infarkta miokarda

U podložnih pojedinaca mogu se očekivati promjene bubrežne funkcije kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. U bolesnika s teškim zatajivanjem srca čija funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron, liječenje ACE inhibitorima i antagonistima angiotenzinskih receptora bilo je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom, i (rijetko) s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Slični ishodi prijavljeni su za valsartan. Evaluacija bolesnika sa zatajivanjem srca ili poslije infarkta miokarda uvijek mora uključivati i procjenu funkcije bubrega.

U dugotrajnom, placebo-kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) amlodipina u bolesnika sa zatajivanjem srca ne-ishemijske etiologije III. i IV. stupnja prema NYHA (engl. *New York Heart Association Classification*), amlodipin je bio povezan s povećanim brojem izvještaja o plućnom edemu, unatoč beznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajivanja srca u usporedbi s placebom.

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Savjetuje se oprez u bolesnika sa zatajivanjem srca i bolešću koronarnih arterija, osobito pri najvišoj dozi amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida, 10 mg/320 mg/25 mg, jer su dostupni podaci u ovoj populaciji bolesnika ograničeni.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska

Kao sa svim drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika s mitralnom stenozom ili značajne stenoze aorte koja nije visokog stupnja.

Trudnoća

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA – engl. *angiotensin II receptor antagonists*) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebali liječiti antagonistom angiotenzina II valsartanom jer njihov renin-angiotenzinski sustav nije aktiviran. Stoga se u ovoj populaciji amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid ne preporučuje.

Sistemska eritematozna bolest

Prijavljeno je da tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, pogoršavaju ili aktiviraju sistemska eritematozna bolest.

Ostali metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu promijeniti toleranciju glukoze i povišati razine kolesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. U bolesnika sa šećernom bolešću može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili peroralnih hipoglikemijskih lijekova.

Zbog hidroklortiazidne komponente amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid je kontraindiciran u simptomatskoj hiperuricemiji. Hidroklorotiazid može povišati razinu mokraćne kiseline u serumu zbog sniženog klirensa mokraćne kiseline te može uzrokovati ili pogoršati hiperuricemiju, kao i potaknuti pojavu gihta u podložnih bolesnika.

Tiazidi smanjuju izlučivanje kalcija urinom i mogu uzrokovati povremeno i blago povišenje kalcija u serumu u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid je kontraindiciran u bolesnika s hiperkalcijemijom te se smije primjenjivati tek nakon korekcije eventualne, već postojeće hiperkalcijemije. Ako se tijekom liječenja amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom razvije hiperkalcijemija, liječenje treba prekinuti. Tijekom liječenja s tiazidima potrebno je periodički pratiti razine kalcija u serumu. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Primjenu tiazida treba prekinuti prije izvođenja testova paratiroidne funkcije.

Fotosenzitivnost

Slučajevi fotosenzitivnih reakcija su prijavljeni s tiazidnim diureticima (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom javi fotosenzitivna reakcija, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrote vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida.

Primarno liječenje je prekinuti primjenu hidroklorotiazida što je brže moguće. Ako očni tlak ostane nekontroliran, mogla bi se pokazati potreba za neodložnom liječničkim ili kirurškim liječenjem. Faktori rizika za razvoj akutnoga glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati i alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Općenito

Nužan je oprez u bolesnika koji su već bili preosjetljivi na druge antagoniste angiotenzin II receptora. Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid su vjerojatnije u bolesnika s alergijom i astmom.

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

Zbog ograničenog broja dostupnih podataka u ovoj populaciji bolesnika, u starijih bolesnika se preporučuje oprez, uključujući češće praćenje krvnog tlaka, posebno pri najvišoj dozi amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida, 10 mg/320 mg/25 mg.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i ARB-ovi ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida s drugim lijekovima. Stoga su u ovom dijelu navedene samo one informacije o interakcijama koje su poznate za pojedinačne djelatne tvari.

No važno je uzeti u obzir da amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid može povećati hipotenzivni učinak drugih antihipertenzivnih lijekova.

Istodobna primjena nije preporučena

| Pojedinačna komponenta amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida | Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima | Učinak interakcije s drugim lijekovima |
|--|---|---|
| Valsartan i | Litij | Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija |

| | | |
|------------------|---|---|
| hidroklorotiazid | | litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima, antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan ili tiazide. Budući da je bubrežni klirens litija smanjen s tiazidima, rizik od toksičnosti litija vjerojatno se može povećati s amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom. Stoga se tijekom istodobne primjene preporučuje pažljivo praćenje koncentracija litija u serumu. |
| Valsartan | Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene soli koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razine kalija | Ako se u kombinaciji s valsartanom smatra nužnim primijeniti lijek koji utječe na razine kalija, savjetuje se često praćenje razina kalija u plazmi. |
| Amlodipin | Grejp ili sok od grejpa | Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja biorasploživosti, što rezultira pojačanim učinkom na snižavanje krvnog tlaka. |

Oprez je potreban kod istodobne primjene

| Pojedinačna komponenta amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida | Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima | Učinak interakcije s drugim lijekovima |
|--|--|---|
| Amlodipin | CYP3A4 inhibitori (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) | Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga bi moglo biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze. |
| | CYP3A4 induktori (antikonvulzivni lijekovi [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [gospina trava]) | Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>). |
| | Simvastatin | Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu. |
| | Dantrolen (infuzija) | U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu |

| Pojedinačna komponenta amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida | Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima | Učinak interakcije s drugim lijekovima |
|--|---|---|
| | | primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih na malignu hipertermiju i u zbrinjavanju maligne hipertermije. |
| Valsartan i hidroklorotiazid | Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAILi), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore), acetylsalicilatnu kiselinu (>3 g/day), i neselektivne NSAILE | Pri istodobnoj primjeni, NSAIL-i mogu oslabiti antihipertenzivni učinak i antagonistu angiotenzina II i hidroklorotiazida. Osim toga, istodobna primjena amlodipina/valsartana/ hidroklorotiazida i NSAIL-a može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika. |
| Valsartan | Inhibitori prijenosnika unosa (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir) | Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja na ljudskom tkivu jetre pokazuju da je valsartan supstrat jetrenog unosnog prijenosnika OATP1B1 i jetrenog efluksnog prijenosnika MRP2. Istodobna primjena inhibitora prijenosnika unosa (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. |
| Hidroklorotiazid | Alkohol, barbiturati ili narkotici | Istodobna primjena tiazidskih diuretika s lijekovima koji također imaju učinak sniženja krvnog tlaka (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava ili direktnom vazodilatacijom) može potencirati ortostatsku hipotenziju. |
| | Amantadin | Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu povećati rizik od nuspojava uzrokovanih amantadinom. |
| | Antikolinergijski lijekovi i drugi lijekovi koji utječu na motilitet želuca | Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može se povećati antikolinergijskim lijekovima (npr. atropin, biperiden), vjerojatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Nasuprot tome, predviđa se da prokinetički lijekovi, kao što su cisapridi, mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika. |
| | Antidijabetički lijekovi (npr. inzulin i oralni antidijabetički lijekovi) | Tiazidi mogu promijeniti toleranciju na glukozu. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu antidijabetičkih lijekova. |
| | Metformin | Metformin treba oprezno primjenjivati zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom. |
| | Beta blokatori i diazoksid | Istodobna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s beta blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida. |
| | Ciklosporin | Istodobno liječenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija gihta. |
| | Citotoksični lijekovi | Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosamid, metotreksat) putem bubrega i potencirati njihove mijelosupresivne učinke. |

| Pojedinačna komponenta amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida | Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima | Učinak interakcije s drugim lijekovima |
|--|--|--|
| | Glikozidi digitalisa | Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvani tiazidima mogu se javiti kao nuspojave koje pogoduju nastupu srčanih aritmija izazvanih digitalisom. |
| | Jodna kontrastna sredstva | U slučaju dehidracije izazvane diuretikom postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno kod primjene visokih doza proizvoda s jodom. Bolesnike je prije primjene potrebno rehidrirati. |
| | Ionsko-izmjenjivačke smole | Kolestiramin ili kolestipol smanjuju apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid. To može rezultirati subterapijskim učincima tiazidnih diuretika. Međutim, postupnim doziranjem hidroklorotiazida i smole tako da se hidroklorotiazid primjenjuje najmanje 4 sata prije ili 4-6 sati nakon primjene smola, moguće je svesti interakciju na najmanju moguću mjeru. |
| | Lijekovi koji utječu na razinu kalija u serumu | Istodobna primjena diuretika koji povećavaju izlučivanje kalija, kortikosteroida, laksativa, adrenokortikotropnog hormona (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G i derivata salicilatne kiseline ili antiaritmici, mogu povećati hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida. Ako će se ti lijekovi propisivati s kombinacijom amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi. |
| | Lijekovi koji utječu na razinu natrija u serumu | Hiponatrijemijski učinak diuretika može se dodatno pojačati istodobnom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. U slučaju dugotrajne primjene tih lijekova nužan je oprez. |
| | Lijekovi koji bi mogli izazvati pojavu torsades de pointes | Zbog rizika od hipokalijemije potreban je oprez prilikom primjene hidroklorotiazida kad je povezan s lijekovima koji mogu izazvati pojavu torsades de pointes, osobito antiaritmikima klase Ia i klase III i nekim antipsihoticima. |
| | Lijekovi koji se koriste za liječenje gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol) | Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozuričkih lijekova budući da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena s tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol. |
| | Metildopa | Postoje izolirana izvješća o hemolitičkoj anemiji prilikom istodobne primjene hidroklorotiazida i metildope. |
| | Nedepolarizirajući relaksansi skeletnih mišića (npr. | Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju djelovanje derivata kurarea. |

| Pojedinačna komponenta amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida | Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima | Učinak interakcije s drugim lijekovima |
|--|---|--|
| | tubokurarin) | |
| | Ostali antihipertenzivni lijekovi | Tiazidi pojačavaju antihipertenzivno djelovanje drugih antihipertenzivnih lijekova (npr. gvanetidin, metildopa, beta-blokatori, vazodilatatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori, ARB-i i direktni inhibitori renina). |
| | Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin) | Hidroklorotiazid može smanjiti odgovor na presorne amine kao što je noradrenalin. Klinički značaj tog učinka nije siguran i nije dostatan da bi se isključila njihova primjena. |
| | Vitamin D i kalcijeve soli | Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s vitaminom D ili s kalcijevim solima može potencirati povišenje kalcija u serumu. Istodobna primjena diuretika tiazidnog tipa može dovesti do hiperkalcijemije u bolesnika predisponiranih za hiperkalcijemiju (npr. hiperparatiroidizam, malignom ili stanja posredovana vitaminom D) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcija. |

Dvostruka blokada RAAS s ARB-ovima, ACE inhibitorima ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Amlodipin

Sigurnost amlodipina u ljudskoj trudnoći nije utvrđena. U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

Valsartan

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA) se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne omogućuje zaključak; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA), slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. Ako nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA-ima tijekom drugog i trećeg tromjesečja u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti dio 5.3).

Ako je do izloženosti AIIRA-ima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale AIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Postoji ograničeno iskustvo s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna.

Hidroklorotiazid prelazi placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može ugroziti fetoplacentnu perfuziju te može uzrokovati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Nema iskustva s primjenom amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida u trudnica. Na temelju postojećih podataka o komponentama, primjena amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja, dok je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3-7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Nisu dostupne informacije o primjeni valsartana i/ili amlodipina tijekom dojenja. Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama koji uzrokuju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje majčinog mlijeka. Primjena amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid uzima tijekom dojenja, doze moraju biti najmanje moguće. Tijekom dojenja je poželjno alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Plodnost

Ne postoje klinička ispitivanja djelovanja amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida na plodnost.

Valsartan

Valsartan nije imao štetnih učinaka na reprodukciju mužjaka ili ženki štakora pri peroralnim dozama od najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

Amlodipin

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa štakorima nađeni su štetni učinci na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici koji uzimaju amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid i upravljaju vozilima ili rade sa strojevima trebaju imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili iscrpljenost.

Amlodipin može blago ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja mogla bi biti narušena.

4.8 Nuspojave

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10,000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Niže prikazani sigurnosni profil amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida temelji se na kliničkim ispitivanjima amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida i poznatom sigurnosnom profilu pojedinačnih komponenti amlodipina, valsartana i hidroklorotiazida.

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida je ispitivana u njegovoj najvišoj dozi od 10 mg/320 mg/25 mg u jednom kontroliranom kratkotrajnom (8 tjedana) kliničkom ispitivanju s 2271 bolesnikom, od kojih je 582 primalo valsartan u kombinaciji s amlodipinom i hidroklorotiazidom. Nuspojave su općenito bile blage i prolazne naravi te su iziskivale prekid terapije samo u rijetkim slučajevima. Najčešći razlozi prekida terapije amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom u ovom aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju bili su omaglica i hipotenzija (0,7%).

U 8-tjednom kontroliranom kliničkom ispitivanju s trojnim terapijskim liječenjem nisu opažene značajne nove ili neočekivane nuspojave u usporedbi s poznatim učincima monoterapije ili dvojne terapije.

Promjene vrijednosti laboratorijskih parametara opažene s kombinacijom amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida tijekom 8-tjednog kontroliranog kliničkog ispitivanja bile su manje i u skladu s farmakološkim mehanizmom djelovanja pojedinačnih komponenti. Prisutnost valsartana u trojnoj kombinaciji oslabila je hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave, navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, odnose se na amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid i amlodipin, valsartan i hidroklorotiazid pojedinačno.

| MedDRA Klasifikacija organskih sustava | Nuspojave | Učestalost | | | |
|---|--|--|-----------|-----------|----------------------|
| | | Amlodipin/ valsartan/h idrokloroti azid | Amlodipin | Valsartan | Hidrokloro tiazid |
| Dobročudne, zločudne i nespecificirane | Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i | – | – | – | Nepoznato |

| | | | | | |
|--|--|-------------|--------------|-----------|--------------|
| novotvorine (uključujući ciste i polipe) | karcinom skvamoznih stanica) | | | | |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | Agranulocitoza, zatajenje koštane srži | – | – | – | Vrlo rijetko |
| | Smanjenje hemoglobina i hematokrita | – | – | Nepoznato | – |
| | Hemolitička anemija | – | – | – | Vrlo rijetko |
| | Leukopenija | – | Vrlo rijetko | – | Vrlo rijetko |
| | Neutropenija | – | – | Nepoznato | – |
| | Trombocitopenija, ponekad s purpurom | – | Vrlo rijetko | Nepoznato | Rijetko |
| | Aplastična anemija | – | – | – | Nepoznato |
| Poremećaji imunološkog sustava | Preosjetljivost | – | Vrlo rijetko | Nepoznato | Vrlo rijetko |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Anoreksija | Manje često | – | – | – |
| | Hiperkalcijemija | Manje često | – | – | Rijetko |
| | Hiperglikemija | – | Vrlo rijetko | – | Rijetko |
| | Hiperlipidemija | Manje često | – | – | – |
| | Hiperuricemija | Manje često | – | – | Često |
| | Hipokloremijska alkalozia | – | – | – | Vrlo rijetko |
| | Hipokalijemija | Često | – | – | Vrlo često |
| | Hipomagnezija | – | – | – | Često |
| | Hiponatrijacija | Manje često | – | – | Često |
| | Pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja | – | – | – | Rijetko |
| Psihijatrijski poremećaji | Depresija | – | Manje često | – | Rijetko |
| | Nesanica/poremećaji spavanja | Manje često | Manje često | – | Rijetko |
| | Promjene raspoloženja | – | Manje često | – | – |
| | Konfuzija | – | Rijetko | – | – |
| Poremećaji živčanog sustava | Poremećaj koordinacije | Manje često | – | – | – |
| | Omaglica | Često | Često | – | Rijetko |
| | Posturalna omaglica, omaglica uslijed tjelesnog napora | Manje često | – | – | – |
| | Disgeuzija | Manje često | Manje često | – | – |
| | Ekstrapiramidalni sindrom | – | Nepoznato | – | – |
| | Glavobolja | Često | Često | – | Rijetko |
| | Hipertonija | – | Vrlo rijetko | – | – |
| | Letargija | Manje često | – | – | – |
| | Parestezija | Manje često | Manje često | – | Rijetko |
| | Periferna neuropatija, neuropatija | Manje često | Vrlo rijetko | – | – |
| | Somnolencija | Manje često | Često | – | – |
| | Sinkopa | Manje često | Manje često | – | – |
| Tremor | – | Manje često | – | – | |

| | | | | | |
|---|---|-------------|----------------|-------------|--------------|
| | Hipoestezija | – | Manje često | – | – |
| Poremećaji oka | Akutni glaukom zatvorenog kuta | – | – | – | Nepoznato |
| | Poremećaj vida | – | Manje često | – | – |
| | Oštećenje vida | Manje često | Manje često | – | Rijetko |
| | Efuzija žilnice | – | – | – | Nepoznato |
| Poremećaji uha i labirinta | Tinitus | – | Manje često | – | – |
| | Vrtoglavica | Manje često | – | Manje često | – |
| Srčani poremećaji | Palpitacije | – | Često | – | – |
| | Tahikardija | Manje često | – | – | – |
| | Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atriya) | – | Vrlo rijetko | – | Rijetko |
| | Infarkt miokarda | – | Vrlo rijetko | – | – |
| Krvožilni poremećaji | Naleti vrućine | – | Često | – | – |
| | Hipotenzija | Često | Manje često | – | – |
| | Ortostatska hipotenzija | Manje često | – | – | Često |
| | Flebitis, tromboflebitis | Manje često | – | – | – |
| | Vaskulitis | – | Vrlo rijetko | Nepoznato | – |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | Kašalj | Manje često | Vrlo rijetko | Manje često | – |
| | Dispneja | Manje često | Manje često | – | – |
| | Respiratorni distress, plućni edem, pneumonitis | – | – | – | Vrlo rijetko |
| | Rinitis | – | Manje često | – | – |
| | Nadraženost grla | Manje često | – | – | – |
| Poremećaji probavnog sustava | Nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu | Manje često | Često | Manje često | Rijetko |
| | Zadah iz usta | Manje često | – | – | – |
| | Promijenjene navike pražnjenja crijeva | – | Manje često | – | – |
| | Konstipacija | – | – | – | Rijetko |
| | Smanjen apetit | – | – | – | Često |
| | Proljev | Manje često | Manje često | – | Rijetko |
| | Dry mouth | Manje često | Manje često | – | – |
| | Dispepsija | Često | Manje često | – | – |
| | Gastritis | – | Vrlo rijetko | – | – |
| | Hiperplazija gingive | – | Vrlo rijetko | – | – |
| | Mučnina | Manje često | Često | – | Često |
| | Pankreatitis | – | Vrlo rijetko | – | Vrlo rijetko |
| Povraćanje | Manje često | Manje često | – | Često | |
| Poremećaji jetre i žuči | Poremećeni testovi jetrene funkcije, uključujući povišen bilirubin u krvi | – | Vrlo rijetko** | Nepoznato | – |
| | Hepatitis | – | Vrlo rijetko | – | – |
| | Intrahepatična kolestaza, žutica | – | Vrlo rijetko | – | Rijetko |
| Poremećaji kože i | Alopecija | – | Manje često | – | – |

| | | | | | |
|--|---|-------------|--------------|-----------|--------------|
| potkožnog tkiva | Angioedem | – | Vrlo rijetko | Nepoznato | – |
| | Bulozni dermatitis | – | – | Nepoznato | – |
| | Reakcije slične kožnom eritematoznom lupusu, reaktivacija kožnog eritematoznog lupusa | – | – | – | Vrlo rijetko |
| | Multiformni eritem | – | Vrlo rijetko | – | Nepoznato |
| | Egzantem | – | Manje često | – | – |
| | Hiperhidroza | Manje često | Manje često | – | – |
| | Fotosenzitivna reakcija* | | Vrlo rijetko | – | Rijetko |
| | Svrbež | Manje često | Manje često | Nepoznato | – |
| | Purpura | – | Manje često | – | Rijetko |
| | Osip | – | Manje često | Nepoznato | Često |
| | Promjena boje kože | – | Manje često | – | – |
| | Urtikarija i druge vrste osipa | – | Vrlo rijetko | – | Često |
| | Nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza | – | Nepoznato | – | Vrlo rijetko |
| | Eksfolijativni dermatitis | – | Vrlo rijetko | – | – |
| | Stevens-Johnsonov sindrom | – | Vrlo rijetko | – | – |
| | Quinckeov edem | – | Vrlo rijetko | – | – |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Artralgija | – | Manje često | – | – |
| | Bol u leđima | Manje često | Manje često | – | – |
| | Oticanje zglobova | Manje često | – | – | – |
| | Spazam mišića | Manje često | Manje često | – | Nepoznato |
| | Mišićna slabost | Manje često | – | – | – |
| | Mijalgija | Manje često | Manje često | Nepoznato | – |
| | Bol u udovima | Manje često | – | – | – |
| Oticanje gležnjeva | – | Često | – | – | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Povišen kreatinin u krvi | Manje često | – | Nepoznato | – |
| | Poremećaj mikturicije | | Manje često | | |
| | Nokturija | – | Manje često | – | – |
| | Polakiurija | Često | Manje često | | |
| | Bubrežna disfunkcija | – | – | – | Nepoznato |
| | Akutno zatajenje bubrega | Manje često | – | – | Nepoznato |
| | Zatajenje i oštećenje bubrega | – | – | Nepoznato | Rijetko |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | Impotencija | Manje često | Manje često | – | Često |
| | Ginekomastija | | Manje često | – | – |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Abazija, poremećaj načina hoda | Manje često | – | – | – |
| | Astenija | Manje često | Manje često | – | Nepoznato |
| | Nelagoda, | Manje često | Manje često | – | – |

| | | | | | |
|----------|--|-------------|-------------|-------------|------------|
| | malaksalost | | | | |
| | Umor | Često | Često | Manje često | – |
| | Bol u prsima koja nije povezana sa srcem | Manje često | Manje često | – | – |
| | Edem | Često | Često | – | – |
| | Bol | – | Manje često | – | – |
| | Pireksija | – | – | – | Nepoznato |
| Pretrage | Povišeni lipidi | | – | | Vrlo često |
| | Povišena dušična urea u krvi | Manje često | – | – | |
| | Povišena mokraćna kiselina u krvi | Manje često | – | – | |
| | Glikozurija | | | | Rijetko |
| | Sniženi kalij u krvi | Manje često | – | – | – |
| | Povišen kalij u krvi | – | – | Nepoznato | – |
| | Povećanje tjelesne težine | Manje često | Manje često | – | – |
| | Smanjenje tjelesne težine | – | Manje često | – | – |

* Vidjeti dio 4.4 Fotosenzitivnost

** Uglavnom upućuje na kolestazu

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4. i 5.1.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nema iskustva s predoziranje amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom. Glavni simptom predoziranja valsartanom je izrazita hipotenzija s omaglicom. Predoziranje amlodipinom može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije te moguće refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i potencijalno produljena sistemska hipotenzija, uključujući šok sa smrtnim ishodom, prilikom primjene amlodipina.

Liječenje

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, uz praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja. Vazokonstriktor može pomoći u ponovnoj uspostavi vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može pomoći u poništavanju

učinaka blokade kalcijevih kanala.

Amlodipin

Ako je lijek uzet nedavno, u obzir dolazi izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca. Pokazano je da primjena aktivnog ugljena zdravim dobrovoljcima odmah nakon ili do dva sata nakon ingestije amlodipina značajno smanjuje apsorpciju amlodipina.

Amlodipin se ne može ukloniti hemodijalizom.

Valsartan

Valsartan se ne može ukloniti hemodijalizom.

Hidroklorotiazid

Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je sa smanjenjem elektrolita (hipokalijemijom, hipokloremijom) i hipovolemijom kao rezultatom obilne diureze. Najčešći znaci i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može rezultirati spazmima mišića i/ili pojačati aritmiju povezanu s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmijskih lijekova.

Stupanj uklanjanja hidroklorotiazida hemodijalizom nije utvrđen.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, antagonisti angiotenzina II, ostale kombinacije, ATK oznaka: C09DX01.

Mehanizam djelovanja

Valtricom kombinira tri antihipertenzivna sastojka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: amlodipin pripada skupini kalcijevih antagonista, valsartan pripada skupini antagonista angiotenzina II, a hidroklorotiazid pripada skupini tiazidnih diuretika. Kombinacija ovih lijekova ima dodatni antihipertenzivni učinak.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinička djelotvornost i sigurnost

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid je ispitivan u dvostruko slijepoj, aktivno kontroliranom ispitivanju u hipertenzivnih bolesnika. Ukupno je 2271 bolesnik s umjerenom do teškom hipertenzijom (početna srednja vrijednost sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka bila je 170/107 mmHg) liječen amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom od 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hidroklorotiazidom od 320 mg/25 mg, amlodipinom/ valsartanom od 10 mg/320 mg, odnosno hidroklorotiazidom/amlodipinom od 25 mg/10 mg. Na početku ispitivanja bolesnicima su dane niže doze kombiniranih lijekova koje su titrirane do pune doze liječenja do 2. tjedna.

U 8. tjednu, srednja vrijednost sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka bila je 39,7/24,7 mmHg s amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom, 32,0/19,7 mmHg s valsartanom/hidroklorotiazidom, 33,5/21,5 mmHg s amlodipinom/valsartanom te 31,5/19,5 mmHg s amlodipinom/hidroklorotiazidom. Sniženje dijastoličkog i sistoličkog krvnoga tlaka postignuto trojnom kombinacijskom terapijom bilo je statistički superiornije od onoga postignutog bilo kojim od tri dvojna kombinacijska liječenja. Sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka postignuto amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom bilo je 7,6/5,0 mmHg veće nego s

valsartanom/hidroklorotiazidom, za 6,2/3,3 mmHg veće od onog s amlodipinom/valsartanom te za 8,2/5,3 mmHg veće od onog s amlodipinom/hidroklorotiazidom. Potpuni učinak na sniženje krvnog tlaka postignut je nakon 2 tjedna primjene najviše doze amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida. Statistički veći udjeli bolesnika postigli su kontrolu krvnog tlaka (<140/90 mmHg) s amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom (71%) u usporedbi s primjenom bilo koje od tri dvojne kombinacijske terapije (45-54%) ($p < 0,0001$).

U podskupini od 283 bolesnika u kojih se usredotočilo na praćenje ambulantno izmjerenog krvnog tlaka, opaženo je klinički i statistički superiornije sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka unutar 24 sata uz trojnu kombinaciju u usporedbi s valsartanom/hidroklorotiazidom, valsartanom/amlodipinom i hidroklorotiazidom/amlodipinom.

Amlodipin

Mehanizam djelovanja

Amlodipinska komponenta amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina je direktni relaksirajući učinak na glatke mišiće krvnih žila, što uzrokuje smanjenje perifernog vaskularnog otpora i krvnog tlaka.

Farmakodinamički učinci

Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže i na dihidropiridinska i na ne-dihidropiridinska vezna mjesta. Kontraktilni procesi srčanog mišića i glatkog mišića krvnih žila ovise o kretanju izvanstaničnih iona kalcija u ove stanice kroz specifične ionske kanale.

Nakon primjene terapijskih doza bolesnicima s hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije, što rezultira sniženjem krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog tlaka nisu praćena značajnim promjenama srčane frekvencije ili razina katekolamina u plazmi kod kroničnog doziranja.

Koncentracije u plazmi koreliraju s učinkom i u mladih i u starijih bolesnika.

U hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežne vaskularne rezistencije i povećanjem brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrege, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dP/dt ili na krajnji dijastolički tlak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza zdravim životinjama i ljudima, čak i kada se u ljudi primjenjivao istodobno s beta-blokatorima.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijskog čvora ili atrioventrikularno provođenje u zdravih životinja ili ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin primjenjivan u kombinaciji s beta-blokatorima u bolesnika ili s hipertenzijom ili anginom, nisu opaženi štetni učinci vezani uz elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je ispitivan u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski dokumentiranom bolešću koronarnih arterija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primjena u hipertenzivnih bolesnika

Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje pobola i smrtnosti pod nazivom Antihipertenzivno i antilipidno liječenje u cilju sprječavanja srčanog udara (ALLHAT) provedeno je da bi se usporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije s terapijom tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umjerenoj hipertenziji.

Ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih randomizirano je u terapijske skupine i praćeno u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), šećernu bolest tipa 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustoće - kolesterol <35 mg/dl ili <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je kompozit koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu: omjer rizika (OR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Među sekundarnim ishodima incidencija zatajivanja srca (komponenta kompozita kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini na amlodipinu u usporedbi sa skupinom koja je uzimala klortalidon (10,2% naspram 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Međutim, kad je riječ o smrtnosti od svih uzroka, između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu nije bilo značajne razlike OR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartan

Mehanizam djelovanja

Valsartan je lijek djelatan pri peroralnoj primjeni, koji je potentan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT1, odgovornu za poznata djelovanja angiotenzina II.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka, bez utjecaja na brzinu pulsa.

U većine bolesnika nastup antihipertenzivne aktivnosti počinje unutar 2 sata nakon primjene jednokratne peroralne doze, a vršni pad krvnog tlaka postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje više od 24 sata nakon primjene. Tijekom ponavljane primjene, maksimalno se sniženje krvnog tlaka, s bilo kojom dozom općenito se postiže unutar 2-4 tjedna.

Hidroklorotiazid

Mehanizam djelovanja

Mjesto djelovanja tiazidnih diuretika primarno je distalni zavijeni tubul bubrega. Pokazalo se da je receptor visokog afiniteta u bubrežnoj kori primarno mjesto vezanja za djelovanje tiazidnih diuretika i inhibiciju transporta NaCl-a u distalnom zavijenom tubulu. Način djelovanja tiazida je kroz inhibiciju Na⁺Cl⁻ simportera, pretpostavlja se nadmetanjem za mjesto vezanja Cl⁻, čime se utječe na mehanizme reapsorpcije elektrolita: direktnim povećanjem izlučivanja natrija i klorida u otprilike podjednako mjeri, a indirektno smanjenjem volumena plazme putem ovog diuretskog djelovanja, s posljedičnim povećanjem aktivnosti renina u plazmi, lučenja aldosterona i gubitka kalija mokraćom te sniženja kalija u serumu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju esencijalne hipertenzije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET [engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] i VA NEPHRON-D [engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s ARB-ovima.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i ARB-ove.

ACE inhibitori i ARB-ovi stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (vidjeti dio 4.4).

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili ARB-ovima u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4.).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Linearnost

Amlodipin, valsartan i hidroklorotiazid pokazuju linearnu farmakokinetiku.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Nakon peroralne primjene amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida u normalnih, zdravih odraslih osoba, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se za 6-8 sati, valsartana unutar 3 sata, a hidroklorotiazida unutar 2 sata. Brzina i opseg apsorpcije amlodipina, valsartana i hidroklorotiazida iz amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida jednaki su onima pri primjeni pojedinačnih doziranih oblika.

Amlodipin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene terapijskih doza samog amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se za 6-12 sati. Apsolutna bioraspoloživost je izračunata između 64% i 80%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se u hipertenzivnih bolesnika otprilike 97,5% cirkulirajućeg lijeka veže na proteine plazme.

Biotransformacija

Amlodipin se u velikoj mjeri (otprilike 90%) metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita.

Eliminacija

Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s poluvijekom eliminacije od otprilike 30 do 50 sati. Stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon kontinuirane primjene tijekom 7-8 dana. Urinom se izlučuje deset posto originalnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina.

Valsartan

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene samo valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se u 2-4 sata. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti je 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC) valsartanu za oko 40% i vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 h nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, to smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Volumen distribucije valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene je oko 17 litara, što upućuje na to da se valsartan ne distribuira u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske proteine (94-97%), uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija

Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je nađen hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit nije farmakološki aktivan.

Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ oko 9 h). Valsartan se primarno eliminira stolicom (oko 83% doze) i urinom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni

klirens 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvijek valsartana je 6 sati.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

Apsorpcija hidroklorotiazida nakon peroralne doze je brza (T_{max} oko 2 h). Povećanje srednje vrijednosti AUC-a je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu.

Učinak hrane na apsorpciju hidroklorotiazida, ako uopće postoji, ima mali klinički značaj. Apsolutna bioraspoloživost hidroklorotiazida nakon peroralne primjene je 70%.

Distribucija

Prividni volumen distribucije je 4-8 l/kg. Cirkulirajući hidroklorotiazid se veže na proteine u serumu (40-70%), uglavnom na serumski albumin. Hidroklorotiazid se također akumulira u eritrocitima s razinom od otprilike 3 puta većom od razine u plazmi.

Biotransformacija

Hidroklorotiazid se eliminira uglavnom kao nepromijenjen lijek.

Eliminacija

Hidroklorotiazid se eliminira iz plazme s prosječnim poluvijekom od 6 do 15 sati u fazi terminalne eliminacije. Nema promjene u kinetici hidroklorotiazida pri ponovljenom doziranju, a akumulacija je minimalna kad se dozira jednom dnevno. Više od 95% apsorbirane doze se izlučuje kao nepromijenjen lijek urinom. Bubrežni klirens se sastoji od pasivne filtracije i aktivne sekrecije u bubrežne tubule.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici (ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe (65 godina ili više)

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u mladim i starijim bolesnika. U starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina, što uzrokuje povećanja površine ispod krivulje (AUC) i poluvijeka eliminacije. Srednja sistemska vrijednost AUC valsartana viša je za 70% u starijih osoba nego u mladim osoba te je stoga nužan oprez pri povećavanju doze.

Sistemska izloženost valsartanu bila je u starijih nešto veća nego u mladim; to međutim nema nikakav klinički značaj.

Ograničeni podaci ukazuju da je sistemski klirens hidroklorotiazida smanjen i u zdravih i u hipertenzivnih starijih ispitanika u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima.

Kako i mladi i stariji bolesnici sve tri komponente jednako dobro podnose, preporučuju se normalni režimi doziranja (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe u značajnoj mjeri na farmakokinetiku amlodipina. Kao što se i očekuje za lijek čiji bubrežni klirens iznosi samo 30% ukupnog klirensa iz plazme, nije uočena korelacija između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu.

Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega mogu stoga primati uobičajenu početnu dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kad postoji oštećenje funkcije bubrega, povećavaju se srednja vrijednost vršnih razina u plazmi i AUC vrijednosti hidroklorotiazida, a smanjuje se brzina izlučivanja urinom. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega opaženo je 3-puta povećanje AUC-a hidroklorotiazida. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega opaženo je 8-puta povećanje AUC-a. Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, anurijom ili u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim povećanjem AUC-a za otprilike 40-60%. U bolesnika s blagom do umjerenom kroničnom bolešću jetre, izloženost (mjereno AUC vrijednostima) valsartanu u prosjeku je dva puta veća od one u zdravim dobrovoljacima (odgovarajuće uspoređenim s obzirom na dob, spol i težinu). Zbog valsartanske je komponente amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid kontraindiciran u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

U nizu nekliničkih ispitivanja sigurnosti, provedenih na nekoliko vrsta životinja s amlodipinom, valsartanom, hidroklorotiazidom, valsartanom/hidroklorotiazidom, amlodipinom/valsartanom te amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom, nije bilo dokaza sistemske toksičnosti ili toksičnosti za pojedini ciljni organ koji bi negativno utjecali na razvoj amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida za kliničku primjenu u ljudi.

Neklinička ispitivanja sigurnosti, u trajanju do 13 tjedana, provedena su s amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom u štakora. Primjena ove kombinacije u štakora je rezultirala očekivanim smanjenjem mase crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit i retikulociti), povišenjem uree u serumu, povišenjem kreatinina u serumu, povišenjem kalija u serumu, hiperplazijom jukstaglomerularnih (JG) stanica bubrega i žarišnim erozijama žljezdanog tkiva sluznice želuca. Sve navedene promjene bile su reverzibilne nakon 4-tjednog razdoblja oporavka te ih se smatra pretjeranim farmakološkim učincima.

Kombinacija amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida nije testirana na genotoksičnost ili karcinogenost, jer nema dokaza o bilo kakvoj interakciji između tih tvari koje se već dugo nalaze na tržištu. Međutim, ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenosti su provedena pojedinačno za amlodipin, valsartan i hidroklorotiazid s negativnim rezultatima.

Amlodipin

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu okota, produljeno trajanje poroda i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora koji su primali amlodipin (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od najviše 10 mg/kg/dan (8 puta* više od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m²). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana primali

amlodipinbesilat u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi kao i smanjenja gustoće sperme te smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutogeneza

Štakori i miševi koji su dvije godine primali amlodipin s hranom u koncentracijama koje su prema izračunu osiguravale razine dnevnog doziranja od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali nikakav dokaz karcinogenosti. Najviša doza (za miševe slična, a za štakore jednaka dvostrukoj,* najvišoj preporučenoj kliničkoj dozi od 10 mg izraženoj u mg/m²) bila je blizu najviše podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila nikakve učinke povezane s lijekom bilo na razini gena ili kromosoma.

* Na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

Valsartan

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U štakora su doze pri kojima se javlja materinska toksičnost (600 mg/kg/dan) u posljednjim danima gestacije i laktacije dovele do nižeg preživljavanja, nižeg prinosa težine i odgođenog razvoja (odvojenost ušne školjke i otvaranje slušnog kanala) u mladunčadi (vidjeti dio 4.6). Takve su doze u štakora (600 mg/kg/dan) otprilike 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) su u štakora uzrokovale sniženje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i dokazale promjene u hemodinamici bubrega (lagano povišen dušik iz ureje u krvi te bubrežna tubularna hiperplazija i bazofilija u mužjaka). Takve doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) otprilike su 6 i 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m² (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U marmoseta su pri usporedivim dozama promjene bile slične iako teže, osobito u bubrezima, gdje su se promjene razvile u nefropatiju uključujući povišen dušik iz ureje u krvi i kreatinin.

Hipertrofija jukstaklomerularnih bubrežnih stanica također je viđena u obje vrste. Za sve se promjene smatralo da ih je uzrokovalo farmakološko djelovanje valsartana koji stvara produljenu hipotenziju, osobito u marmoseta. Kod terapijskih doza valsartana u ljudi čini se da hipertrofija jukstaklomerularnih bubrežnih stanica nema nikakav značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
povidon K25
karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
manitol

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)

makrogol 3350

titanijev dioksid (E171)

talk

željezov oksid, crveni (E172) – samo za 10 mg/160 mg/12,5 mg i 10 mg/320 mg/25 mg

željezov oksid, žuti (E172) – samo za 5 mg/160 mg/25 mg i 10 mg/160 mg/25 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al folija): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Blister (OPA/Al/PVC//Al folija), kalendarska pakiranja: 7, 14, 28, 56, 84, 98, 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 i 98 x 1 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Valtricom 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-402070267

Valtricom 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-278842174

Valtricom 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-750442849

Valtricom 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-779267270

Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-475350967

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26. veljače 2019./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.09.2020.