

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg/160 mg/12,5 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

5 mg/160 mg/25 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

10 mg/160 mg/12,5 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

10 mg/160 mg/25 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

10 mg/320 mg/25 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

5 mg/160 mg/12,5 mg:

Bele ali skoraj bele, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako K1 na eni strani tablete, velike približno 13 x 8 mm.

5 mg/160 mg/25 mg:

Svetlo rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako K3 na eni strani tablete, velike približno 13 x 8 mm.

10 mg/160 mg/12,5 mg:

Rožnate, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako K2 na eni strani tablete, velike približno 13 x 8 mm.

10 mg/160 mg/25 mg:

Rjavo rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako K4 na eni strani tablete, velike približno 13 x 8 mm.

10 mg/320 mg/25 mg:

Rjavo rdeče, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete, velike približno 18 x 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravilo za odrasle bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida (HCT), ki jih jemljejo bodisi kot tri zdravila s posameznimi učinkovinami ali pa kot zdravilo z dvema učinkovinama v kombinaciji z zdravilom z eno učinkovino.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Valtricom je ena tableta na dan, ki jo je najbolje vzeti zjutraj.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Valtricom, mora biti njegov krvni tlak urejen s sočasno uporabo stabilnih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Valtricom mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Najvišji priporočeni odmerek zdravila Valtricom je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Valtricom kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Valtricom kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Valtricom ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerka amlodipina niso ugotavljali. Ob prehodu na zdravilo Valtricom pri ustreznih hipertenzivnih bolnikih (glejte poglavje 4.1) z jetrno okvaro je treba uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina.

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je le malo izkušenj z uporabo zdravila Valtricom, zlasti z uporabo najvišjega odmerka. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg.

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov. Ob prehodu na zdravilo Valtricom pri ustreznih starejših bolnikih s hipertenzijo (glejte poglavje 4.1) je treba uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina.

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrična populacija

Zdravilo Valtricom ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri bolnikih, mlajših od 18 let) za indikacijo esencialne hipertenzije.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Valtricom je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Tablete je treba pogoltniti cele, z malo vode, vsak dan ob istem času, in sicer najbolje zjutraj.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine, druge sulfonamidne derivate, dihidropiridinske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza,
- huda okvara ledvic (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), anurija in bolniki na dializi,
- sočasna uporaba kombinacije amlodipin/valsartan/HCT in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalciemija in simptomatska hiperurikemija.
- huda hipotenzija,
- šok (vključno s kardiogenim šokom),
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija in močno izražena aortna stenoza),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

V kontroliranem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo nezapleteno hipertenzijo so čezmerno hipotenzijo, vključno z ortostatsko hipotenzijo, opažali pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli najvišji odmerek kombinacije amlodipin/valsartan/HCT (10 mg/320 mg/25 mg), v primerjavi z 1,8 % bolnikov, ki so prejeli valsartan/HCT (320 mg/25 mg), z 0,4 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg), in z 0,2 % bolnikov, ki so prejeli HCT/amlodipin (25 mg/10 mg).

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejema visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Kombinacija amlodipin/valsartan/HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Če se med uporabo kombinacije amlodipin/valsartan/HCT pojavi čezmerna hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

Spremembe elektrolitov v serumu

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V kontroliranem preskušanju kombinacije amlodipin/valsartan/HCT sta bila pri številnih bolnikih nasprotna učinka valsartana 320 mg in hidroklorotiazida 25 mg na koncentracijo kalija v serumu približno v ravnovesju. Pri drugih bolnikih lahko en od obeh učinkov prevlada. Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba zlasti pri bolnikih, ki imajo še druge dejavnike tveganja, kot so moteno delovanje ledvic, zdravljenje z drugimi zdravili ali neravnovesje elektrolitov v anamnezi, občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti koncentracijo kalija.

Valsartan

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Zdravljenje s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi med zdravljenjem s hidroklorotiazidom, je treba uporabo kombinacije amlodipin/valsartan/HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkaloza ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se med zdravljenjem s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT, je priporočljivo periodično spremljati koncentracije elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija), kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba kombinacije amlodipin/valsartan/HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) odmerka kombinacije amlodipin/valsartan/HCT ni treba prilagajati.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice je pri zdravljenju hipertenzije s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT potrebna previdnost, saj pri takih bolnikih lahko pride do zvišanja koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe kombinacije amlodipin/valsartan/HCT pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču. Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato kombinacija amlodipin/valsartan/HCT ni primerna za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT takoj ukiniti. Ti bolniki kombinacije ne smejo več prejemati.

Srčno popuščanje in koronarna bolezen/obdobje po miokardnem infarktu

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu. Pregled bolnikov, ki imajo srčno popuščanje ali so v obdobju po miokardnem infarktu, mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA – *New York Heart Association*), je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka kombinacije amlodipin/valsartan/HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je pri teh skupinah bolnikov na voljo le malo podatkov.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z mitralno stenozo ali s pomembno aortno stenozo, ki sicer ni močno izražena.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II valsartanom, ker njihov sistem renin-angiotenzin ni aktiviran. Zato uporaba kombinacije amlodipin/valsartan/HCT ni priporočena pri tej skupini bolnikov.

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba kombinacije amlodipin/valsartan/HCT kontraindicirana. Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Kombinacija amlodipin/valsartan/HCT je kontraindicirana pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo kombinacije amlodipin/valsartan/HCT prekiniti. Med zdravljenjem s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitve zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka kombinacije amlodipin/valsartan/HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostim natančnim spremljanjem delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazaloceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomskega kožnega raka.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in žarkom UV ter uporaba ustrezne zaščite v primeru

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovno premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Valtricom ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja kombinacije amlodipin/valsartan/HCT z drugimi zdravili niso izvedli. V tem poglavju so zato navedeni samo podatki, ki so znani za posamezne učinkovine in njihovo medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

Pomembno pa je upoštevati, da kombinacija amlodipin/valsartan/HCT lahko okrepi hipotenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil.

Sočasna uporaba ni priporočena

Posamezna učinkovina kombinacije amlodipin/valsartan/HCT	Znana interakcija s spodaj navedeno učinkovino	Učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
valsartan in HCT	litij	Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonistov angiotenzinskih receptorjev tipa II, vključno z valsartanom ali tiazidov, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Ker tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija, uporaba kombinacije amlodipin/valsartan/HCT lahko predvidoma poveča toksične učinke litija. Med sočasno uporabo se zato priporoča natančno spremljanje koncentracije litija v serumu.
valsartan	diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij,	Če kaže, da je treba v kombinaciji z valsartanom nujno uporabljati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, se priporoča pogosto spremljanje koncentracije kalija v plazmi.

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija	
amlodipin	grenivka ali grenivkin sok	Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

Posamezna učinkovina kombinacije amlodipin/valsartan/HCT	Znana interakcija s spodaj navedeno učinkovino	Učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
amlodipin	zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.
	induktorji CYP3A4 (antiepileptiki [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, šentjanževka [<i>Hypericum perforatum</i>])	Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.
	simvastatin	Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.
	dantrolen (infuzija)	Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.
valsartan in HCT	nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2),	Nesteroidna protivnetna zdravila lahko pri sočasni uporabi oslabijo antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba kombinacije amlodipin/valsartan/HCT in nesteroidnih

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili	protivnetnih zdravil povzročajo poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljanje delovanja ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.
valsartan	zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)	Rezultati <i>in vitro</i> študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.
HCT	alkohol, barbiturati ali narkotiki	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in učinkovin, ki prav tako znižujejo krvni tlak (npr. z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega osrednjega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.
	amantadin	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzročajo amantadin.
	antiholinergične učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca	Antiholinergične učinkovine (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične učinkovine, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.
	antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki)	Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila.
	metformin	Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.
	zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid	Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.
	ciklosporin	Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.
	citotoksične učinkovine	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.
	digitalisovi glikozidi	Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije – neželenih učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzročajo digitalis.

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	jodirana kontrastna sredstva	Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.
	ionsko izmenjevalne smole	Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4–6 ur po njem.
	zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu	Sočasna uporaba kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline ali antiaritmikov lahko okrepi hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida. Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.
	zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu	Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.
	zdravila, ki lahko sprožijo <i>torsades de pointes</i>	Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo <i>torsades de pointes</i> , zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.
	zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfipirazon in alopurinol)	Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
	metildopa	Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.
	nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek derivatov kurara.
	druga antihipertenzivna zdravila	Tiazidi okrepijo antihipertenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil (npr. gvanetidina, metildope, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vazodilatatorjev, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in neposrednih zaviralcev renina (DRI –

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		<i>direct renin inhibitors</i>)).
	presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)	Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.
	vitamin D in kalcijeve soli	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (npr. pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE ali aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih dogodkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri visokih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Dojenčke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni pretok krvi ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Z uporabo kombinacije amlodipin/valsartan/HCT pri nosečnicah ni nobenih izkušenj. Glede na obstoječe podatke o posameznih učinkovinah uporaba kombinacije amlodipin/valsartan/HCT ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti in je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme dojenček, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba kombinacije amlodipin/valsartan/HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanimi varnostnimi lastnostmi, še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi kombinacije amlodipin/valsartan/HCT ni.

Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek za ljudi na osnovi mg/m² (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Amlodipin

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki jemljejo kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT in vozijo motorna vozila ali upravljajo stroje, morajo upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih, ki jemljejo kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Spodaj navedene varnostne lastnosti kombinacije amlodipin/valsartan/HCT se nanašajo na podatke iz kliničnih študij s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT in na znane varnostne lastnosti posameznih učinkovin amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida.

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Varnost kombinacije amlodipin/valsartan/HCT so ocenjevali pri uporabi najvišjega odmerka 10 mg/320 mg/25 mg, in sicer v eni kontrolirani kratkotrajni (8-tedenski) klinični študiji z 2.271 bolniki, od katerih jih je 582 prejelo valsartan v kombinaciji z amlodipinom in s hidroklorotiazidom. Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave in le redko je bilo treba zaradi njih prekiniti zdravljenje. V tem aktivno kontroliranem kliničnem preskušanju sta bila najbolj pogosta razloga za prekinitev zdravljenja s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT omotičnost in hipotenzija (0,7 %).

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji niso opazili nobenih novih ali nepričakovanih neželenih učinkov pri uporabi tretirnega zdravljenja v primerjavi z znanimi učinki pri monoterapiji ali pri kombinaciji dveh učinkovin.

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji so bile pri uporabi kombinacije amlodipin/valsartan/HCT spremembe vrednosti laboratorijskih parametrov majhne in v skladu s farmakološkim načinom delovanja posameznih učinkovin. Prisotnost valsartana v trojni kombinaciji je ublažila hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki so naštet po MedDRA razvrstitvi organskih sistemov in po pogostnosti, se nanašajo na kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT ter na amlodipin, valsartan in HCT posamezno.

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		amlodipin/ valsartan/ HCT	amlodipin	valsartan	HCT
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)	–	–	–	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, odpoved kostnega mozga	–	–	–	zelo redki
	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	–	–	neznana pogostnost	–
	hemolitična anemija	–	–	–	zelo redki
	levkopenija	–	zelo redki	–	zelo redki
	nevtropenija	–	–	neznana pogostnost	–
	trombocitopenija, včasih s purpuro	–	zelo redki	neznana pogostnost	redki
	aplastična anemija	–	–	–	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	–	zelo redki	neznana pogostnost	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	–	–	–
	hiperkalcemija	občasni	–	–	redki
	hiperglikemija	–	zelo redki	–	redki
	hiperlipidemija	občasni	–	–	–
	hiperurikemija	občasni	–	–	pogosti
	hipokloremična alkalozna	–	–	–	zelo redki
	hipokaliemija	pogosti	–	–	zelo pogosti
	hipomagneziemija				pogosti
	hiponatriemija	občasni			pogosti
poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni	–	–	–	redki	
Psihiatrične motnje	depresija	–	občasni	–	redki
	nespečnost/motnje spanja	občasni	občasni	–	redki
	nihanje razpoloženja	–	občasni	–	–
	zmedenost	–	redki	–	–
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	–	–	–
	omotičnost	pogosti	pogosti	–	redki
	posturalna omotičnost, omotičnost pri telesnem	občasni	–	–	–

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	naporu				
	disgevizija	občasni	občasni	–	–
	ekstrapiramidni sindrom	–	neznana pogostnost	–	–
	glavobol	pogosti	pogosti	–	redki
	hipertonija	–	zelo redki	–	–
	letargija	občasni	–	–	–
	parestezija	občasni	občasni	–	redki
	periferna nevropatija, nevropatija	občasni	zelo redki	–	–
	somnolenca	občasni	pogosti	–	–
	sinkopa	občasni	občasni	–	–
	tremor	–	občasni	–	–
	hipestezija	–	občasni	–	–
Očesne bolezni	akutni glavkom zaprtega zakotja	–	–	–	neznana pogostnost
	motnja vida	–	občasni	–	–
	okvara vida	občasni	občasni	–	redki
	odstop žilnice	–	–	–	neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	–	občasni	–	–
	vrtočlavičica	občasni	–	občasni	–
Srčne bolezni	palpitacije	–	pogosti	–	–
	tahikardija	občasni	–	–	–
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	–	zelo redki	–	redki
	miokardni infarkt	–	zelo redki	–	–
Žilne bolezni	navali vročice	–	pogosti	–	–
	hipotenzija	pogosti	občasni	–	–
	ortostatska hipotenzija	občasni	–	–	pogosti
	flebitis, tromboflebitis	občasni	–	–	–
	vaskulitis	–	zelo redki	neznana pogostnost	–
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalne ga prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni	–
	dispneja	občasni	občasni	–	–
	dihalna stiska, pljučni edem, pljučnica	–	–	–	zelo redki
	rinitis	–	občasni	–	–
	draženje žrela	občasni	–	–	–
	Sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)	–	–	–	zelo redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni	redki

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	zadah	občasni	–	–	–
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata	–	občasni	–	–
	obstipacija	–	–	–	redki
	zmanjšan apetit	–	–	–	pogosti
	diareja	občasni	občasni	–	redki
	suha usta	občasni	občasni	–	–
	dispepsija	pogosti	občasni	–	–
	gastritis	–	zelo redki	–	–
	hiperplazija dlesni	–	zelo redki	–	–
	navzea	občasni	pogosti	–	pogosti
	pankreatitis	–	zelo redki	–	zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni	–	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	patološke vrednosti testov jetrne funkcije, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v krvi	–	zelo redki**	neznana pogostnost	–
	hepatitis	–	zelo redki	–	–
	intrahepatična holestaza, zlatenica	–	zelo redki	–	redki
Bolezni kože in podkožja	alopecija	–	občasni	–	–
	angioedem	–	zelo redki	neznana pogostnost	–
	bulozni dermatitis	–	–	neznana pogostnost	–
	reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa	–	–	–	zelo redki
	multiformni eritem	–	zelo redki	–	neznana pogostnost
	eksantem	–	občasni	–	–
	čezmerno znojenje	občasni	občasni	–	–
	fotosenzitivnost*	–	zelo redki	–	redki
	srbenje	občasni	občasni	neznana pogostnost	–
	purpura	–	občasni	–	redki
	izpuščaj	–	občasni	neznana pogostnost	pogosti
	spremembe barve kože	–	občasni	–	–
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	–	zelo redki	–	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza	–	neznana pogostnost	–	zelo redki
eksfoliativni dermatitis	–	zelo redki	–	–	
Stevens-Johnsonov sindrom	–	zelo redki	–	–	

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	Quinckejev edem	–	zelo redki	–	–
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	–	občasni	–	–
	bolečina v hrbtu	občasni	občasni	–	–
	otekanje sklepov	občasni	–	–	–
	krči v mišicah	občasni	občasni	–	neznana pogostnost
	oslabeledost mišic	občasni	–	–	–
	mialgija	občasni	občasni	neznana pogostnost	–
	bolečine v okončinah	občasni	–	–	–
	otekanje gležnjev	–	pogosti	–	–
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v krvi	občasni	–	neznana pogostnost	–
	motnje uriniranja	–	občasni	–	–
	nikturija	–	občasni	–	–
	polakisurija	pogosti	občasni	–	–
	motnja delovanja ledvic	–	–	–	neznana pogostnost
	akutna odpoved ledvic	občasni	–	–	neznana pogostnost
	okvara in odpoved ledvic	–	–	neznana pogostnost	redki
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	občasni	občasni	–	pogosti
	ginekomastija	–	občasni	–	–
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	abazija, motnje hoje	občasni	–	–	–
	astenija	občasni	občasni	–	neznana pogostnost
	nelagodje, splošno slabo počutje	občasni	občasni	–	–
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni	–
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	–	–
	edem	pogosti	pogosti	–	–
	bolečina	–	občasni	–	–
	zvišana telesna temperatura	–	–	–	neznana pogostnost
Preiskave	zvišane vrednosti lipidov	–	–	–	zelo pogosti
	zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi	občasni	–	–	–
	zvišana koncentracija sečne kisline v krvi	občasni	–	–	–
	glukozurija	–	–	–	redki
	znižana koncentracija kalija v krvi	občasni	–	–	–
	zvišana koncentracija kalija v krvi	–	–	neznana pogostnost	–
	povečanje telesne mase	občasni	občasni	–	–
	zmanjšanje telesne mase	–	občasni	–	–

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*glejte poglavje 4.4 Fotosenzitivnost

**o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Opis izbranih neželenih učinkov

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem kombinacije amlodipin/valsartan/HCT ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri uporabi amlodipina so poročali o izraziti in potencialno dolgotrajni obliki sistemske hipotenzije, vključno s šokom s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka kombinacije amlodipin/valsartan/HCT zahteva srčnožilno podporo, vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Amlodipin

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih tik pred zaužitjem amlodipina ali do dve uri po njem, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Ni verjetno, da bi amlodipin odstranili z dializo.

Valsartan

Ni verjetno, da bi valsartan odstranili z dializo.

Hidroklorotiazid

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo in hipokloremijo) in s hipovolemijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Ni ugotovljeno, v kolikšni meri je mogoče s hemodializo odstraniti hidroklorotiazid iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs), druge kombinacije, oznaka ATC: C09DX01.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Valtricom vsebuje tri antihipertenzivne učinkovine s komplementarnimi mehanizmi delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan med antagonist angiotenzina II in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinična učinkovitost in varnost

Kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT so proučevali v dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji pri bolnikih s hipertenzijo. Skupno je 2.271 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (njihovo povprečje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču je bilo 170/107 mmHg) prejelo kombinacije amlodipin/valsartan/HCT 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/HCT 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg ali HCT/amlodipin 25 mg/10 mg. Na začetku študije so bolniki prejeli manjše odmerke svoje kombinacije zdravil, do konca 2. tedna pa so jim odmerke zvišali do polne terapevtske višine.

Po 8 tednih je bilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka 39,7/24,7 mmHg s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT, 32,0/19,7 mmHg s kombinacijo valsartan/HCT, 33,5/21,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/valsartan in 31,5/19,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/HCT. Pri zniževanju diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka je bil trojna kombinacija statistično boljša od vsake od treh dvojnih kombinacij. Znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka je bilo s

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT za 7,6/5,0 mmHg večje kot s kombinacijo valsartan/HCT, za 6,2/3,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/valsartan in za 8,2/5,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/HCT. Do polnega učinka na zniževanje krvnega tlaka je prišlo po 2 tednih zdravljenja z najvišjimi odmerki kombinacije amlodipin/valsartan/HCT. Krvni tlak je uspelo uravnati (< 140/90 mmHg) statistično večjemu deležu bolnikov, ki so jemali kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT (71 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali katero od treh kombinacij s po dvema zdraviloma (45–54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupini 283 bolnikov, ki so jim krvni tlak merili ambulantno, so opazali klinično in statistično večje znižanje 24-urnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi trojne kombinacije v primerjavi s kombinacijami valsartan/HCT, valsartan/amlodipin in HCT/amlodipin.

Amlodipin

Mehanizem delovanja

Amlodipin v kombinaciji amlodipin/valsartan/HCT zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak.

Farmakodinamični učinki

Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in učinkoviti pretok plazme skozi ledvice, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrijskega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Amlodipin je raziskan pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in angiografsko potrjeno boleznijo koronarnih arterij.

Klinična učinkovitost in varnost

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (ALLHAT – *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5–25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (> 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote < 35 mg/dl ali < 0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (RR – *risk ratio*) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90–1,07 in vrednost $p = 0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z RR 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25–1,52 in vrednostjo $p < 0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (RR 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89–1,02; $p = 0,20$).

Valsartan

Mehanizem delovanja

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT1, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II.

Klinična učinkovitost in varnost

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih.

Hidroklorotiazid

Mehanizem delovanja

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT za vse podskupine pediatrične populacije z esencialno hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Drugo: Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzinskih receptorjev so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: Potekajoča globalna študija telmisartana samega in v kombinaciji z ramiprilom (ONTARGET – *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) in Študija diabetične nefropatije pod sponzorstvom oddelka za veterane (VA NEPHRON-D – *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzinskih receptorjev, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).

Študija aliskirena pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z uporabo končnih opazovanih dogodkov kardiovaskularne in ledvične bolezni (ALTITUDE – *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzinskih receptorjev pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi neželeni dogodki in resni neželeni dogodki, ki so jih zanimali (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic), so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinom. Visoki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obojev (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomom kot pri ploščatoceličnem karcinomom. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri visokih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri najvišjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Linearnost

Farmakokinetike amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida so linearne.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Po peroralni uporabi kombinacije amlodipin/valsartan/HCT pri normalnih zdravih odraslih doseže amlodipin najvišjo koncentracijo v plazmi v 6–8 urah, valsartan v 3 urah, hidroklorotiazid pa v 2 urah. Hitrosti in obsegi absorpcije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida se ne razlikujejo od tistih pri odmerjanju posameznih učinkovin.

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

Izločanje

Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazno s končnim razpolovnim časom izločanja približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov.

Valsartan

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Absorpcija

Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94–97 %), predvsem na albumine v serumu.

Biotransformacija

Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksi presnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ uro in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urinu (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (t_{max} približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumске proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat višji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija

Hidroklorotiazid se večinoma izloča v obliki nespremenjene učinkovine.

Izločanje

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Starejši (starost 65 let in več)

Čas, potreben za doseg najvišje koncentracije amlodipina v plazmi, je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

Sistemska izpostavljenost valsartanu je pri starejših nekoliko povečana v primerjavi z mladimi, vendar se je pokazalo da to nima nobenega kliničnega pomena.

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Ker starejši bolniki prenašajo vse tri učinkovine zdravila prav tako dobro kot mlajši, je zanje priporočen normalen način odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojnini, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Iz tega razloga lahko bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic prejemajo običajne začetne odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba kombinacije amlodipin/valsartan/HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z okvaro jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Zaradi vsebnosti valsartana je kombinacija amlodipin/valsartan/HCT kontraindicirana pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V različnih predkliničnih študijah varnosti zdravila, ki so jih izvajali na več živalskih vrstah z amlodipinom, valsartanom in hidroklorotiazidom ter s kombinacijami valsartan/HCT, amlodipin/valsartan in amlodipin/valsartan/HCT, ni bilo znakov za sistemsko toksično delovanje ali toksično delovanje na tarčne organe, ki bi predstavljali razloge proti razvijanju kombinacije amlodipin/valsartan/HCT za klinično uporabo pri ljudeh.

Na podganah so izvajali predklinične študije varnosti s kombinacijo amlodipin/valsartan/HCT, ki so trajale do 13 tednov. Ta kombinacija je povzročila pričakovano zmanjšanje vrednosti parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita in retikulocitov), zvišanje koncentracij sečnine, kreatinina in kalija v serumu, jukstaglomerulno hiperplazijo v ledvicah in fokalne erozije žleznega želodca pri podganah. Vse našete spremembe so po 4 tednih okrevanja izzvenele in so bile opredeljene kot pretirani farmakološki učinki.

Kombinacije amlodipin/valsartan/HCT niso testirali glede genotoksičnosti ali kancerogenosti, saj ni bilo nobenih dokazov medsebojnega delovanja med temi učinkovinami, ki so že dolgo na trgu. Posamezno pa so glede genotoksičnosti in kancerogenosti testirali amlodipin in valsartan, pri čemer so bili rezultati negativni.

Amlodipin

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so približno 50-krat presejali najvišje priporočene odmerke za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* najvišjega priporočene 10 mg odmerka za ljudi na osnovi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Najvišji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben najvišjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu najvišjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) približno 18-krat presegajo najvišji priporočeni odmerek za ljudi na osnovi mg/m² (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana vrednost dušika sečnine v krvi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 in 600 mg/kg/dan) približno 6-krat in 18-krat presegajo najvišji priporočeni odmerek za ljudi na osnovi mg/m² (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Pri marmozetkah so bile pri primerljivih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, med drugim do zvišanja vrednosti dušika sečnine in kreatinina v krvi.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaklomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaklomerularnih celic nima pomena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
povidon K25
premreženi natrijev karmelozat
natrijev lavrilsulfat
manitol
koloidni, brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec
rdeči železov oksid (E172) – samo za 10 mg/160 mg/12,5 mg in 10 mg/320 mg/25 mg
rumeni železov oksid (E172) – samo za 5 mg/160 mg/25 mg in 10 mg/160 mg/25 mg

6.2 Inkompatibilnosti

1.3.1	Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (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 in 100 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al folija), koledarsko pakiranje: 7, 14, 28, 56, 84, 98, 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 in 98 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02557/001-170

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. 4. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 10. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 8. 2023