

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Valtricom – Валтриком 5 mg/160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети
Valtricom – Валтриком 5 mg/160 mg/25 mg филм-обложени таблети
Valtricom – Валтриком 10 mg/160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети
Valtricom – Валтриком 10 mg/320 mg/25 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Валтриком филм-обложени таблети 5 mg/160 mg/12,5 mg:

Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg амлодипин (во форма на амлодипин бесилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Валтриком филм-обложени таблети 5 mg/160 mg/25 mg:

Секоја филм-обложена таблета содржи 5 mg амлодипин (во форма на амлодипин бесилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

Валтриком филм-обложени таблети 10 mg/160 mg/12,5 mg:

Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg амлодипин (во форма на амлодипин бесилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Валтриком филм-обложени таблети 10 mg/320 mg/25 mg:

Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg амлодипин (во форма на амлодипин бесилат), 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Валтриком филм-обложени таблети 5 mg/160 mg/12,5 mg:

Бели до приближно бели, овални, биконвексни филм-обложени таблети, со ознака K1 на едната страна на таблетата и со димензии од приближно 13 x 8 mm.

Валтриком филм-обложени таблети 5 mg/160 mg/25 mg:

Светло жолти, овални, биконвексни филм-обложени таблети, со ознака K3 на едната страна на таблетата и со димензии од приближно 13 x 8 mm.

Валтриком филм-обложени таблети 10 mg/160 mg/12,5 mg:

Розови, овални, биконвексни филм-обложени таблети, со ознака K2 на едната страна на таблетата и со димензии од приближно 13 x 8 mm.

Валтриком филм-обложени таблети 10 mg/320 mg/25 mg:

Кафено црвени, овални, биконвексни филм-обложени таблети, со димензии од приближно 18 x 9 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекување на есенцијална хипертензија како супституциона терапија кај возрасни пациенти чиј што крвен притисок е соодветно контролиран со комбинацијата на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид (НСТ), земени како три еднокомпонентни формулации или како двокомпонентна и еднокомпонентна формулација.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање



24

Препорачаната доза на лекот Валтриком е една таблета дневно, која е најдобро да се земе во утринските часови.

Пред да се префрлат на лекот Валтриком пациентите треба да се контролираат на стабилни дози на поединечните компоненти земени во исто време. Дозата на лекот Валтриком треба да се заснова на дозите на поединечните компоненти на комбинацијата во моментот на префрлање.

Максималната препорачана доза на лекот Валтриком изнесува 10 mg/320 mg/25 mg.

Посебни популации

Ренално нарушување

Поради компонентата хидрохлоротиазид, употребата на лекот Валтриком е контраиндицирана кај пациенти со анурија (погледнете во точка 4.3) и кај пациенти со тешко ренално нарушување (стапка на гломеруларна филтрација (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2).

Не е потребно прилагодување на почетната доза кај пациенти со лесно до умерено ренално нарушување (погледнете во точка 4.4 и 5.2).

Хепатално нарушување

Поради компонентата валсартан, лекот Валтриком е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3). Кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување без холестаза, максималната препорачана доза на валсартан е 80 mg и затоа лекот Валтриком не е соодветен за употреба кај оваа група на пациенти (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2). Не се утврдени препораки за дозирање на амлодипин кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување. При префрлање на подобни хипертензивни пациенти (погледнете во точка 4.1) со хепатално нарушување на лекот Валтриком, треба да се користи најниската достапна доза на компонентата амлодипин.

Срцева слабост и коронарна артериска болест

Постои само ограничено искуство со употребата на лекот Валтриком, особено за максималната доза, кај пациенти со срцева слабост и коронарна артериска болест. Потребна е претпазливост кај пациенти со срцева инсуфициенција и коронарна артериска болест, особено при максималната доза на лекот Валтриком од 10 mg/320 mg/25 mg.

Постари лица (на возраст од 65 години или постари)

Потребна е претпазливост, вклучувајќи и почесто следење на крвниот притисок кај постарите пациенти, особено при употребата на максималната доза на лекот Валтриком од 10 mg/320 mg/25 mg, затоа што достапните податоци кај оваа популација на пациенти се ограничени. Кога се префрлаат постари подобни хипертензивни пациенти (погледнете во точка 4.1) на лекот Валтриком, треба да се користи најниската достапна доза на компонентата амлодипин.

Педијатриска популација

Не постои релевантна употреба на лекот Валтриком кај педијатриската популација (пациенти на возраст до 18 години) за индикацијата на есенцијална хипертензија.

Начин на употреба



Перорална употреба.

Лекот Валтриком може да се зема со или без храна.

Таблетите треба да се голтнат цели со вода, во исто време на денот и по можност наутро.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активните супстанции, на други деривати на сулфонамид, на деривати на дихидропиридин, или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1.
- Вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6).
- Хепатално нарушување, билијарна цироза или холестаза.
- Тешка ренална инсуфициенција ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), анурија и пациенти кои подлежат на дијализа.
- Истовремена употреба на амлодипин/валсартан/НСТ со производи кои содржат алискирен кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).
- Рефракторна хипокалемија, хипонатремија, хиперкалцемија и симптоматска хиперурикемија.
- Тешка хипотензија.
- Шок (вклучувајќи кардиоген шок).
- Опструкција на излезниот тракт на левата комора (на пример, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија и аортна стеноза од висок степен).
- Хемодинамски нестабилна срцева слабост по акутен миокарден инфаркт.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на амлодипин при хипертензивна криза.

Пациенти со недостаток на натриум и/или волумен

Во едно контролирано испитување кај пациенти со умерена до тешка некомплицирана хипертензија, прекумерна хипотензија, вклучувајќи ортостатска хипотензија, била забележана кај 1,7% од пациентите третирани со максимална доза на амлодипин/валсартан/НСТ (10 mg/320 mg/25 mg) во споредба со 1,8% од пациентите третирани со валсартан/хидрохлоротиазид (320 mg/25 mg), 0,4% од пациентите третирани со амлодипин/валсартан (10 mg/320 mg) и 0,2% од пациентите третирани со хидрохлоротиазид/амлодипин (25 mg/10 mg).

Кај пациенти со недостаток на натриум и/или волумен, како што се оние кои примаат високи дози на диуретици, по започнувањето на терапијата со амлодипин/валсартан/НСТ, може да се појави симптоматска хипотензија. Амлодипин/валсартан/НСТ треба да се употребува само по корекцијата на било каков претходно постоечки недостаток на натриум и/или волумен.

Ако се појави прекумерна хипотензија при терапијата со амлодипин/валсартан/НСТ, пациентот треба да се постави во лежечка положба и, доколку е потребно, да му се даде интравенска инфузија со нормален солен раствор. Лекувањето може да продолжи откако ќе се стабилизира крвниот притисок.

Промени во серумски електролити

Амлодипин/валсартан/НСТ

Во контролираното испитување на амлодипин/валсартан/НСТ, кај повеќето пациенти несаканите дејства на серумскиот калиум приближно се неутрализираат со спротивното дејство на дозите на валсартан од 320 mg и хидрохлоротиазид од 25 mg. Кај останатите пациенти, едното или другото дејство може да биде доминантно. Треба да се извршат периодични проверки на нивоата на електролитите во серумот на соодветни интервали, заради откривање на можен електролитен дисбаланс.

Периодичната проверка на нивоата на серумски електролити и калиум заради откривање на можен електролитен дисбаланс треба да се врши на соодветни интервали, особено кај пациентите со други фактори на ризик, како што се оштетена бубрежна функција, третман со други лекови или историја на претходна појава на електролитни дисбаланси.

Валсартан

Не се препорачува истовремена употреба со додатоци на калиум во исхраната, диуретици кои штедат калиум, замени за соли кои содржат калиум или други лекови кои можат да го зголемат нивото на калиум (хепарин, итн.). Нивото на калиум треба да се мониторира како што е соодветно.

Хидрохлоротиазид

Терапијата со амлодипин/валсартан/НСТ треба да се започне само откако ќе се корегира хипокалемијата и можната коегзистирачка хипомагнезијемија. Тијазидните диуретици може да предизвикаат почеток на нова хипокалемија или да ја влошат претходно постоечката хипокалемија. Тијазидните диуретици треба да се администрираат со претпазливост кај пациентите со состојби кои вклучуваат зголемена загуба на калиум, на пример, нефропатии проследени со загуба на соли и преренално (кардиогено) нарушување на бубрежната функција. Ако за време на хидрохлоротиазидната терапија се развие хипокалемија, третманот со амлодипин/валсартан/НСТ треба да се прекине се додека не се постигне стабилна корекција на балансот на калиум.

Тијазидните диуретици може да предизвикаат почеток на нова хипонатремија и хипохлороемична алкалоза, или да ја влошат претходно постоечката хипонатремија. Била забележана појава на хипонатремија, придружена со невролошки симптоми (гадење, прогресивна дезориентација, апатија). Третманот со хидрохлоротиазид треба да се започне само откако ќе се корегира постоечката хипонатремија. Во случај на појава на тешка или рапидна хипонатремија за време на терапијата со амлодипин/валсартан/НСТ, лекувањето треба да се прекине се додека не се нормализира натремијата.

Сите пациенти кои примаат тијазидни диуретици треба периодично да се следат поради појава на електролитен дисбаланс, особено на калиум, натриум и магнезиум.

Ренално нарушување

Кај пациентите со хронична бубрежна болест, тијазидните диуретици може да предизвикаат појава на азотемија. Кога амлодипин/валсартан/НСТ се употребува кај пациенти со ренално нарушување се препорачува периодично следење на нивоата на серумските електролити (вклучувајќи го и калиумот) и на серумскиот креатинин и урична киселина. Амлодипин/валсартан/НСТ е контраиндициран кај пациенти со тешко ренално нарушување, анурија или што подлежат на дијализа (погледнете во точка 4.3).



Не е потребно прилагодување на дозата на амлодипин / валсартан / НСТ кај пациенти со лесна до умерена ренална инсуфициенција ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Стеноза на ренална артерија

Амлодипин/валсартан/НСТ треба да се користи со претпазливост при лекување на хипертензија кај пациенти со унилатерална или билатерална стеноза на ренална артерија или стеноза на артерија до поединечен бубрег, поради тоа што кај овие пациенти може да дојде до зголемување на нивоата на уреа во крвта и серумски креатинин.

Трансплантација на бубрег

До овој момент не постои искуство за безбедно користење на амлодипин/валсартан/НСТ кај пациенти со неодамнешна трансплантација на бубрег.

Хепатално нарушување

Валсартан најчесто се елиминира во непроменета форма преку жолчката. Кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб, полуживотот на амлодипин е подолг и вредностите на AUC се повисоки; Не се утврдени препораки за дозирање. Кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување без холестаза, максималната препорачана доза на валсартан изнесува 80 mg, и затоа комбинацијата амлодипин/валсартан/НСТ не е соодветна за употреба кај оваа група пациенти (погледнете во точките 4.2, 4.3 и 5.2).

Ангиоедем

Кај пациентите третирани со валсартан била пријавена појава на ангиоедем, вклучувајќи и оток на гркланот и глотисот, што довело до опструкција на дишните патишта и/или отекување на лицето, усните, фарингсот и/или јазикот. Некои од овие пациенти претходно доживеале појава на ангиоедем при употребата на други лекови, вклучувајќи и АКЕ инхибитори. Лекувањето со комбинацијата амлодипин/ валсартан/НСТ треба веднаш да се прекине кај пациенти кај кои ќе се развие ангиоедем и таа не треба да се реадминистрира.

Срцева слабост и коронарна артериска болест/пост-миокарден инфаркт

Како последица на инхибицијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, кај подложните лица може да се очекуваат промени во бубрежната функција. Кај пациенти со тешка срцева слабост чија што бубрежна функција може да зависи од активноста на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, третманот со АКЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни антагонисти бил поврзан со појава на олигурија и/или прогресивна азотемија и (ретко) со акутна ренална инсуфициенција и/или смрт. Слични исходи се пријавени и за валсартан. Евалуацијата на пациенти со срцева слабост или пост-миокарден инфаркт секогаш треба да вклучува проценка на реналната функција.

Во една долгорочна, плацебо-контролирана студија (PRAISE-2) со амлодипин кај пациенти со класа III и IV на срцева слабост со не-исхемична етиологија според NYHA (Класификација на Њујоршка Срцева Асоцијација), амлодипин бил поврзан со зголемен број на извештаи за појава на пулмонален едем, и покрај значајната разлика во инциденцата на влошување на срцевата слабост во споредба со плацебо.

Блокаторите на калциумовите канали, вклучувајќи го и амлодипин, треба да се користат со претпазливост кај пациенти со конгестивна срцева слабост, бидејќи тие можат да го зголемат ризикот од појава на идни кардиоваскуларни настани и смртност.

Потребна е претпазливост кај пациенти со срцева слабост и коронарна артериска болест, особено при максималната доза на амлодипин/валсартан/НСТ од 10 mg/320 mg/25 mg, затоа



што постојат само ограничени податоци кај овие пациенти.

Стеноза на аортна и митрална валвула

Како и кај сите други вазодилататори, посебна претпазливост е индицирана кај пациенти со митрална стеноза или значајна аортна стеноза што не е од висок степен.

Бременост

Ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIAs) не треба да се започнуваат за време на бременоста. Освен ако продолжената терапија со AIIA не се смета за неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни третмани со утврден безбедносен профил за употреба во бременоста. Кога се дијагностицира бременост, третманот со AIIA треба веднаш да се прекине и, доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам не треба да се лекуваат со ангиотензин II антагонистот валсартан, бидејќи нивниот ренин-ангиотензин систем не е активиран. Затоа, употребата на амлодипин/валсартан/НСТ не се препорачува кај оваа популација.

Системски лупус еритематозус

За тијазидните диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазид било пријавено дека може да доведат до влошување или активирање на системски лупус еритематозус.

Други метаболни нарушувања

Тијазидните диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазид, може да ја променат глукозната толеранција и да ги зголемат нивоата на холестерол, триглицериди и урична киселина во серумот. Кај пациенти со дијабетес може да бидат потребни дозни прилагодувања на инсулинот или на пероралните хипогликемични агенси.

Поради компонентата хидрохлоротиазид, комбинацијата амлодипин/валсартан/НСТ е контраиндицирана при симптоматската хиперурикемија. Хидрохлоротиазид може да го зголеми нивото на урична киселина во серумот поради намалениот клиренс на урична киселина и може да предизвика појава или да ја влоши хиперурикемијата, како и да предизвика тахикардии кај подложните пациенти.

Тијазидите ја намалуваат уринарната екскреција на калциум и може да предизвикаат наизменично и мало покачување на серумскиот калциум во отсуство на познати нарушувања на метаболизмот на калциум. Комбинацијата амлодипин/валсартан/НСТ е контраиндицирана кај пациенти со хиперкалцемија и треба да се користи само по корекција на можната претходно постоечка хиперкалцемија. Амлодипин/валсартан/НСТ треба да се прекине доколку за време на третманот се развие хиперкалцемија. За време на терапијата со тијазиди треба периодично да се следат серумските нивоа на калциум. Нагласената хиперкалцемија може да биде доказ за скриен хиперпаратироидизам. Тијазидната терапија треба да се прекине пред да се спроведат тестовите за функцијата на паратироидната жлезда.

Фотосензитивност

При употребата на тијазидни диуретици биле пријавени случаи на фотосензитивни реакции (погледнете во точка 4.8). Ако фотосензитивната реакција се појави за време на терапијата со амлодипин/валсартан/НСТ, се препорачува да се прекине терапијата. Доколку се смета дека е потребна повторна администрација на диуретикот, се препорачува да се заштитат изложените



области на сонце или на вештачка UVA светлина.

Хоридална ефузија, акутна миопатија и секундарен глауком од затворен агол

Сулфонамид или лекови кои се деривати на сулфонамид може да предизвикаат идиосинкратска реакција која резултира со хоридална ефузија со нарушување на визуелното поле, транзиторна миопатија и акутен глауком од затворен агол

Хидрохлоротиазид Симптомите вклучуваат акутен почеток на намалена визуелна острина или окуларна болка и обично се случуваат во рок од неколку часа до неколку недели од започнувањето на терапијата со лекот. Нелекуваниот акутен глауком со затворен агол може да доведе до трајно губење на видот.

Примарниот третман се состои од прекин на терапијата со хидрохлоротиазид во најбрз можен рок. Може да биде потребно да се размисли за итен медицински или хируршки третман, доколку интраокуларниот притисок остане неконтролиран. Во факторите на ризик за развој на акутен глауком со затворен агол може да бидат вклучени историја на алергија на сулфонамид или пеницилин.

Општо

Потребна е претпазливост кај пациенти кај кои претходно се појавила преосетливост кон други ангиотензин II рецепторни антагонисти. Појавата на хиперсензитивни реакции на хидрохлоротиазид е веројатна кај пациенти со алергија и астма.

Постари лица (на возраст од 65 години или постари)

Потребна е претпазливост, вклучувајќи и почесто следење на крвниот притисок кај постарите пациенти, особено при максималната доза на амлодипин/валсартан/НСТ од 10 mg/320 mg/25 mg, поради тоа што постојат само ограничени податоци кај оваа популација на пациенти.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постои доказ дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи и акутна ренална инсуфициенција). Затоа, двојната блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен не се препорачува (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се спроведе исклучиво под специјалистички надзор и треба да биде проследена со често следење на реналната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Немеланомски карцином на кожа

Зголемен ризик од појава на немеланомски карцином на кожата (NMSC) [(карцином на базалните клетки (BCC) и карцином на сквамозните клетки (SCC)] со зголемена кумулативна доза на хидрохлоротиазидна изложеност (HCTZ) бил забележан во две епидемиолошки студии врз основа на Данскиот Национален Регистар за Карцином. Фотосенсибилизирачките дејства на хидрохлоротиазид (HCTZ) може да дејствуваат како можен механизам за појава на немеланомски карцином на кожата (NMSC).

Пациентите кои земаат хидрохлоротиазид треба да бидат информирани за ризикот од појава на немеланомски карцином на кожата и да се советуваат редовно да ја проверуваат кожата за



појава на било какви нови лезии, и веднаш да пријават појава на било какви сомнителни кожни лезии. Треба да се советува употреба на можни превентивни мерки како што се ограничена изложеност на сончева светлина и УВ зраци, и во случај на изложеност, соодветна заштита на пациентите со цел да се минимизира ризикот од појава на рак на кожата. Сомнителните лезии на кожата треба веднаш да се испитаат, потенцијално вклучувајќи и хистолошки испитувања на биопсии. Употребата на хидрохлоротиазид, исто така, може да биде потребно да се преиспита кај пациенти кои имале искуство со претходна појава на немеланомски карцином на кожата (погледнете исто така во точка 4.8).

Акутна респираторна токсичност

Многу ретки сериозни случаи на акутна респираторна токсичност, вклучително акутен респираторен дистрес синдром (ARDS) се пријавени по земање на хидрохлоротиазид. Пулмонален едем кој типично се развива во период од неколку минути до неколку часови по земање на хидрохлоротиазид. На почетокот симптомите вклучуваат диспнеа, треска, влошување на пулмоналната состојба и хипотензија. Доколку се сомнева на дијагноза на ARDS, лекот валтриком треба да се повлече и да се даде соодветна терапија. Хидрохлоротиазид не треба да се дава на пациенти кои претходно доживеале ARDS како резултат на земање на хидрохлоротиазид.

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на филм-обложена таблета, односно во суштина е 'без натриум'.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Не се вршени формални студии за интеракции со други лекови со комбинацијата амлодипин/валсартан/НСТ. Затоа, во овој дел се дадени само информации за интеракции со други лекови кои се познати за поединечните активни супстанции.

Сепак, важно е да се земе во предвид дека амлодипин/валсартан/НСТ може да го зголеми хипотензивното дејство на други антихипертензивни лекови.

Истовремената употреба не се препорачува

Амлодипин/ валсартан/НСТ поединечна компонента	Познати интеракции со следните агенсии	Ефект на интеракцијата со други лекови
Валсартан и НСТ	Литиум	Реверзибилно зголемување на серумските концентрации на литиум и токсичност биле пријавени при истовремената употреба на литиум со АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, вклучувајќи го валсартан или тиазидите. Поради тоа што реналниот клиренс на литиум е намален поради тиазидите, ризикот од појава на литиумска токсичност, веројатно, може дополнително да се зголеми со амлодипин/валсартан/НСТ. Затоа се препорачува внимателно следење на серумските концентрации на литиумот за време на истовремената употреба.
Валсартан	Диуретици кои штетат калиум, додатоци на калиум во исхраната,	Ако лекот кој влијае на нивоата на калиум се смета за неопходен во комбинација со валсартан, се препорачува чест мониторинг на нивоата на

	замены за соли кои содржат калиум и други супстанции што може да ги зголемат нивоата на калиум	калиум во плазмата.
Амлодипин	Грејпфрут или сок од грејпфрут	Администрацијата на амлодипин со грејпфрут или сок од грејпфрут не се препорачува, поради тоа што кај некои пациенти може да се зголеми биорасположивоста, што резултира со зголемен интензитет на дејствата на намалување на крвниот притисок.

Потребна е претпазливост при истовремена употреба

Амлодипин/ валсартан/НСТ поединечна компонента	Познати интеракции со следните агенсии	Ефект на интеракцијата со други лекови
Амлодипин	Инхибитори на CYP3A4 (на пр. кетоназол, итраконазол, ритонавир)	Истовремената употреба на амлодипин со силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеаза инхибитори, азолни антифунгални лекови, макролиди како што се еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително зголемување на изложеноста на амлодипин. Клиничката транслација на овие фармакокинетски варијации може да биде поизразена кај постарите лица. Поради тоа, може да биде потребен клинички мониторинг и прилагодување на дозата.
	Индуктори на CYP3A4 (антиконвулзивни лекови [на пр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфентоин, примадон), рифампицин, Hypericum perforatum [кантарион])	По истовремена администрација на познати индуктори на CYP3A4, плазматската концентрација на амлодипин може да варира. Затоа, за време на и по истовремената терапија, особено со силни CYP3A4 индуктори (на пр. рифампицин, кантарион) треба да се следи крвниот притисок и да се врши регулирање на дозата.
	Симвастатин	Истовремената администрација на повеќекратни дози од 10 mg амлодипин со 80 mg симвастатин довела до зголемување на изложеноста на симвастатин од 77% во споредба со симвастатин даден како моно-терапија. Кај пациентите третирани со амлодипин се препорачува дозата на симвастатин да се ограничи до 20 mg дневно.
	Дантролен (инфузија)	Кај животните, била забележана појава на смртоносна вентрикуларна фибрилација и кардиоваскуларен колапс поврзани со хиперкалемија, по администрацијата на верапамил и интравенозен дантролен. Поради ризик од појава на хиперкалемија, се препорачува да се избегнува истовремена администрација на блокатори на калциумовите канали како што е амлодипин, кај пациенти подложни на малигна

		хипертермија и при третманот на малигната хипертермија.
Валсартан и НСТ	Нестероидни противвоспалителни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (СОХ-2 инхибитори), ацетилсалицилна киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСАИЛ	НСАИЛ може да го ослабнат антихипертензивното дејство на ангиотензин II антагонистите и на хидрохлоротиазид, при истовремена администрација. Исто така, истовремената употреба на амлодипин/валсартан/НСТ и НСАИЛ може да доведе до влошување на реналната функција и до зголемување на нивото на калиум во серумот. Поради тоа, се препорачува следење на реналната функција на почетокот на третманот, како и соодветна хидратација на пациентот.
Валсартан	Инхибитори на транспортерот на преземање (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксен транспортер (ритонавир)	Резултатите од една <i>in vitro</i> студија со човечко ткиво од црниот дроб, укажуваат дека валсартан е супстрат на хепаталниот транспортер на преземање OATP1B1 и на хепаталниот ефлуксен транспортер MRP2. Истовремената администрација на инхибитори на транспортерот на преземање (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксен транспортер (ритонавир) може да ја зголеми системската изложеност на валсартан.
НСТ	Алкохол, барбитурати или наркотици	Истовремената администрација на тијазидни диуретици со супстанции кои исто така делуваат на намалување на крвниот притисок (на пример, преку намалување на симпатичната активност на централниот нервен систем или преку директна вазодилатација) може да ја потенцира ортостатската хипотензија.
	Амантадин	Тијазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазид, може да го зголемат ризикот од појава на несакани реакции предизвикани од амантадин.
	Антихолинергични агенси и други лекови кои влијаат врз движењето на желудникот	Биорасположивоста на тијазидниот тип на диуретици може да се зголеми со употребата на антихолинергични лекови (на пр. атропин, бипериден), очигледно поради намалување на гастроинтестиналниот мотилитет и стапката на празнење на желудникот. Спротивно на тоа, се очекува дека прокинетичките супстанции како што е цисаприд може да ја намалат биорасположивоста на тијазидниот тип на диуретици.
	Антидијабетични лекови (на пример, инсулин и перорални антидијабетици)	Тијазидите може да ја променат глукозната толеранција. Може да биде потребно прилагодување на дозата на антидијабетикот.
	Метформин	Метформин треба да се користи со претпазливост поради ризикот од појава на млечна ацидоза, предизвикана од можна функционална ренална инсуфициенција поврзана со хидрохлоротиазид.
	Бета блокатори и diazoxid	Истовремена употреба на тијазидни диуретици, вклучувајќи го хидрохлоротиазид, со бета блокатори може да го зголеми ризикот од појава на хипергликемија. Тијазидните диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазид, може да го засилат хипергликемичното дејство на diazoxid.

	Циклоспорин	Истовремената терапија со циклоспорин може да го зголеми ризикот од компликации поврзани со хиперурикемија и гихт.
	Цитотоксични лекови	Тијазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазид, може да ја намалат реналната екскреција на цитотоксичните лекови (на пр. циклофосфамид, метотрексат) и да ги потенцираат нивните миелосупресивни дејства.
	Дигиталис гликозиди	Хипокалемија или хипомагнезијемија индуцирана од тијазиди може да се појават како несакани дејства, фаворизирајќи го почетокот на срцеви аритмии предизвикани од дигиталис.
	Контрастни агенци на база на јод	Во случај на дехидратација предизвикана од диуретици, постои зголемен ризик од акутна ренална инсуфициенција, особено при високи дози на производи на база на јод. Пациентите треба да се рехидрират пред администрацијата.
	Смоли со јонска размена	Апсорпцијата на тијазидни диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазид, се намалува од страна на холестирамин или со холестипол. Тоа може да доведе до субтерапевтски дејства на тијазидните диуретици. Сепак, распоредувањето на времето на дозирање на хидрохлоротиазидот и смолата, така што хидрохлоротиазидот се администрира најмалку 4 часа пред или 4-6 часа по администрацијата на смолите, потенцијално ќе ја минимизира интеракцијата.
	Лекови кои влијаат на нивото на калиум во серумот	Хипокалемичното дејство на хидрохлоротиазид може да се зголеми при истовремената употреба на калиуретични диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адреностероидот хормон (АСТН), амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин Г и деривати на салицилна киселина или антиаритмици. Доколку овие лекови треба да се препишат со комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид, се препорачува следење на нивоата на калиум во плазмата.
	Лекови кои влијаат на нивото на натриум во серумот	Хипонатремичното дејство на диуретиците може да се интензивира при истовремената администрација на лекови како што се антидепресиви, антипсихотици, антиепилептици и др. Се препорачува претпазливост при долгорочната администрација на овие лекови.
	Лекови кои можат да предизвикаат torsades de pointes	Поради ризикот од појава на хипокалемија, хидрохлоротиазид треба да се администрира со претпазливост кога се дава заедно со лекови кои можат да предизвикаат torsades de pointes, особено со антиаритмици од класа Ia и класа III и со некои антипсихотици.
	Лекови кои се користат за лекување на гихт (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)	Може да биде потребно прилагодување на дозата на урикозуричните лекови, затоа што хидрохлоротиазид може да го зголеми нивото на урична киселина во серумот. Може да биде потребно зголемување на дозата на пробенецид или сулфинпиразон.



		Истовремената администрација на тијазидни диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазид, може да ја зголеми инциденцата на хиперсензитивни реакции на алопуринол.
	Метилдопа	Постојат изолирани извештаи за појава на хемолитична анемија при истовремената употреба на хидрохлоротиазид и метилдопа.
	Недеполаризирачки релаксанти на скелетните мускули (на пр. тубокурарин)	Тијазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазид, го потенцираат дејството на кураринските деривати.
	Други антихипертензивни лекови	Тијазидите ја потенцираат антихипертензивната активност на други антихипертензивни лекови (на пример, гванетидин, метилдопа, бета-блокатори, вазодилатори, блокатори на калциумовите канали, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори (ARBs) и директни инхибитори на ренин [DRIs]).
	Пресорни амини (на пр. норадреналин, адреналин)	Хидрохлоротиазид може да го намали одговорот на пресорните амини како што е норадреналин. Клиничкото значење на ова дејство е неодредено и не е доволно за да се спречи нивната употреба
	Витамин Д и калциумови соли	Администрацијата на тијазидни диуретици, вклучувајќи го хидрохлортијазид, со витамин Д или со калциумови соли, може да го потенцира зголемувањето на нивото на серумскиот калциум. Истовремена употреба на тијазидниот тип на диуретици може да доведе до хиперкалцемија кај пациенти кои се предиспонирани за појава на хиперкалцемија (на пр. хиперпаратиреоидизам, малигни заболувања или состојби предизвикани од витаминот Д) преку зголемување на тубуларната реалсорпција на калциумот.

Двојна блокада на РААС со АРБ, АКЕ инхибитори или алискирен

Податоците од клиничките испитувања покажуваат дека двојната блокада на РААС преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, АРБ или алискирен била поврзана со повисока фреквенција на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна ренална инсуфициенција) во споредба со употребата на еден агенс со дејство на РААС (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Амлодипин

Безбедноста на употребата на амлодипин за време на бременоста кај луѓето не е утврдена. Во студиите кај животни, при високи дози била забележана репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Употребата во текот на бременоста се препорачува само кога не постои побезбедна алтернатива и кога самата болест претставува поголем ризик за мајката и за фетусот.

Валсартан



Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs) не се препорачува во текот на првиот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е контраиндицирана во текот на вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Од епидемиолошките докази во врска со ризикот од тератогеност после изложеност на АКЕ инхибитори во текот на првиот триместар од бременоста не може да се изведе конечен заклучок; Сепак, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Се додека не постојат контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со ангиотензин II рецепторните антагонисти, слични ризици може да постојат и за оваа класа на лекови. Освен ако континуираната терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти не се смета за неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни третмани кои имаат воспоставен безбедносен профил за употреба во текот на бременоста. Кога се дијагностицира бременост, лекувањето со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба веднаш да се прекине, и доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија.

Познато е дека изложеноста на терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти за време на вториот и третиот триместар предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена ренална функција, олигохидрамниоза, ретардирана осификација на черепот) и неонатална токсичност (ренална инсуфициенција, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3).

Доколку дојде до изложеност на ангиотензин II рецепторни антагонисти во текот на вториот триместар од бременоста, се препорачува ултразвучна проверка на бубрежната функција и черепот.

Доенчињата чии мајки користеле ангиотензин II рецепторни антагонисти треба внимателно да се следат за појава на хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Постои само ограничено искуство со употребата на хидрохлортијазид за време на бременоста, особено за време на првиот триместар. Студиите кај животни не се доволни.

Хидрохлоротиазид ја преминува плацентата. Врз основа на фармаколошкиот механизам на дејство на хидрохлоротиазид, неговата употреба во текот на вториот и третиот триместар може да ја загрози фето-плаценталната перфузија и може да предизвика фетални и неонатални ефекти како што се иктерус, нарушување на балансот на електролитите и тромбоцитопенија.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Нема искуство со употребата на амлодипин/валсартан/НСТ кај бремени жени. Врз основа на постојните податоци со компонентите, употребата на амлодипин/валсартан/НСТ не се препорачува за време на првиот триместар и е контраиндицирана во текот на вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Доење

Амлодипин се излачува во мајчиното млеко. Уделот од мајчината доза што ја добива новороденчето се проценува со интерквартилен опсег од 3-7%, со максимум од 15%. Дејството на амлодипин кај доенчињата не е познат. Нема достапни информации во врска со употребата на валсартан во текот на доењето. Хидрохлоротиазид се излачува во мајчиното млеко во мали количини. Терапијата со тијазиди со високи дози кои предизвикуваат интензивна диуреза може да го инхибира создавањето на млеко. Употребата на комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид за време на доењето не се препорачува. Доколку комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид се употребува за време на доењето, дозите треба да се одржат на најниско можно ниво. Се препорачуваат алтернативни третмани со подобро



воспоставени безбедносни профили за време на доењето, особено при доењето на новороденче или недоносено новороденче.

Плодност

Не постојат клинички студии за плодност со комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид.

Валсартан

Валсартан немал негативни дејства врз репродуктивните перформанси кај мажјаци или женки стаорци при перорални дози до 200 mg/kg/ден. Оваа доза е за 6 пати повисока од препорачаната доза кај луѓето мерено врз основа на mg/m² (во пресметките е земена перорална доза од 320 mg/ден и пациент со телесна тежина од 60 kg).

Амлодипин

Биле пријавени реверзибилни биохемиски промени во главата на сперматозоидите кај некои пациенти третирани со блокатори на калциумовите канали. Клиничките податоци не се доволни во однос на потенцијалното дејство на амлодипин врз плодноста. Во една студија кај стаорци, биле пронајдени несакани дејства врз плодноста на мажјаците (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Пациентите кои земаат амлодипин/валсартан/НСТ и управуваат со возила или ракуваат со машини треба да имаат во предвид дека понекогаш може да се појави вртоглавица или истоштеност.

Амлодипин може да има слабо или умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Ако пациентите кои земаат амлодипин/валсартан/НСТ страдаат од вртоглавица, главоболка, замор или гадење, способноста за реакција може да биде нарушена.

4.8 Несакани дејства

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- Многу ретки ($< 1/10,000$)
- Непознати (честотата не може да се процени од достапните податоци).

Безбедносниот профил на комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид кој е прикажан подолу се заснова на клиничките студии извршени со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид и познатиот безбедносен профил на поединечните компоненти амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид.

Резиме на безбедносниот профил

Безбедноста на амлодипин/валсартан/НСТ била проценета при максимална доза од 10 mg/320 mg/25 mg во една контролирана краткотрајна (8-неделна) клиничка студија со 2,271 пациенти, од кои 582 добивале валсартан во комбинација со амлодипин и хидрохлоротиазид. Несаканите реакции вообичаено биле благи и минливи по природа и само ретко довеле до прекин на терапијата. Во ова активно контролирано клиничко испитување, најчестите причини за прекин на терапијата со амлодипин/валсартан/НСТ биле вртоглавицата и хипотензијата (0,7%).



Во 8-неделната контролирана клиничка студија, не биле забележани значајни нови или неочекувани несакани дејства на третманот со трикратна терапија, во споредба со познатите дејства на монотерапијата или на компонентите на двојната терапија.

Во 8-неделната контролирана клиничка студија, промените во лабораториските параметри забележани за комбинацијата на амлодипин/валсартан/НСТ биле мали и се во согласност со фармаколошкиот механизам на дејство на лековите дадени како монотерапија. Присуството на валсартан во тројната комбинација го намали хипокалемичното дејство на хидрохлоротиазид.

Табеларен приказ на несакани дејства

Следните несакани дејства, наведени според Класата на системи на органи MedDRA и според фреквенцијата, се однесуваат на комбинацијата на амлодипин/валсартан/НСТ и на амлодипин, валсартан и НСТ поединечно.

MedDRA Класа на системи на органи	Несакани дејства	Фреквенција			
		Амлодипин /валсартан/ НСТ	Амлодипин	Валсартан	НСТ
Бенигни, малигни и неодредени неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)	Немеланомски карцином на кожа (карцином на базалните клетки и карцином на сквамозните клетки)	-	-	-	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Агранулоцитоза, нарушување на коскената срж	-	-	-	Многу ретки
	Намалено ниво на хемоглобин и хематокрит	-	-	Непознати	-
	Хемолитична анемија	-	-	-	Многу ретки
	Леукопенија	-	Многу ретки	-	Многу ретки
	Неутропенија	-	-	Непознати	Ретки
	Тромбоцитопенија, по некогаш попратена со пурпура	-	Многу ретки	Непознати	Непознати
	Апластична анемија	-	-	-	Многу ретки
Нарушувања на имунолошкиот систем	Хиперсензитивно ст	-	Многу ретки	Непознати	Многу ретки
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Анорексија	Помалку чести	-	-	-
	Хиперкалцемија	Помалку чести	-	-	Ретки
	Хипергликемија	-	Многу ретки	-	Ретки
	Хиперлипидемија	Помалку чести	-	-	-

	Хиперурикемија	Помалку чести	-	-	Чести
	Хипохлоремична алкалоза	-	-	-	Многу ретки
	Хипокалемија	Чести	-	-	Многу чести
	Хипомагнезијемија				Чести
	Хипонатремија	Помалку чести			Чести
	Влошување на дијабетичната метаболна состојба	-	-	-	Ретки
Психијатриски нарушувања	Депресија	-	Помалку чести	-	Ретки
	Несоница/ нарушувања на спиењето	Помалку чести	Помалку чести	-	Ретки
	Промени во расположението	-	Помалку чести	-	
	Конфузија	-	Ретки	-	-
Нарушувања на нервниот систем	Абнормална координација	Помалку чести	-	-	-
	Вртоглавица	Чести	Чести	-	Ретки
	Постурална вртоглавица, вртоглавица при физички напор	Помалку чести	-	-	-
	Дисгуеизија	Помалку чести	Помалку чести	-	-
	Екстрапирамидален синдром	-	Непознати	-	-
	Главоболка	Чести	Чести	-	Ретки
	Хипертонија	-	Многу ретки	-	-
	Летаргија	Помалку чести	-	-	-
	Парестезија	Помалку чести	Помалку чести	-	Ретки
	Периферна невропатија, невропатија	Помалку чести	Многу ретки	-	-
	Сомноленција	Помалку чести	Чести	-	-
	Синкопа	Помалку чести	Помалку чести	-	-
	Тремор	-	Помалку чести	-	-
	Хипоестезија	-	Помалку чести	-	-
Нарушувања на очите	Акутен глауком со затворен агол	-	-	-	Непознати
	Визуелно нарушување	-	Помалку чести	-	-
	Визуелно	Помалку	Помалку	-	Ретки

	оштетување	чести	чести		
	Хороидална ефузија	-	-	-	Непознати
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	Тинитус	-	Помалку чести	-	-
	Вертиго	Помалку чести	-	Помалку чести	-
Кардијални нарушувања	Палпитации	-	Чести	-	-
	Тахикардија	Помалку чести	-	-	-
	Аритмии (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија и атријална фибрилација)	-	Многу ретки	-	Ретки
	Миокарден инфаркт	-	Многу ретки	-	-
Васкуларни нарушувања	Поцрвенување	-	Чести	-	-
	Хипотензија	Чести	Помалку чести	-	-
	Ортостатска хипотензија	Помалку чести	-	-	Чести
	Флебитис, тромбофлебитис	Помалку чести	-	-	-
	Васкулитис	-	Многу ретки	Непознати	-
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Кашлица	Помалку чести	Многу ретки	Помалку чести	-
	Диспнеа	Помалку чести	Помалку чести	-	-
	Респираторен дистрес, пулмонален едем, пневмонитис	-	-	-	Многу ретки
	Ринитис	-	Помалку чести		
	Иритација на грлото	Помалку чести	-	-	-
	Акутен респираторен дистрес синдром (ARDS) (погледнете во точка 4.4)	-	-	-	Многу ретки
Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминален дискомфорт, болка во горниот дел на стомакот	Помалку чести	Чести	Помалку чести	Ретки
	Непријатен мирис на здивот	Помалку чести	-	-	
	Променети навики на дебелото црево	-	Помалку чести	-	-
	Запек	-	-	-	Ретки



	Намален апетит	-	-	-	Чести
	Дијареја	Помалку чести	Помалку чести	-	Ретки
	Сува уста	Помалку чести	Помалку чести	-	-
	Диспепсија	Чести	Помалку чести	-	-
	Гастритис	-	Многу ретки	-	-
	Гингивална хиперплазија	-	Многу ретки	-	-
	Гадење	Помалку чести	Чести	-	Чести
	Панкреатитис	-	Многу ретки	-	Многу ретки
	Повраќање	Помалку чести	Помалку чести	-	Чести
Хепатобилијарни нарушувања	Абнормален тест за функцијата на црниот дроб, вклучувајќи зголемување на нивото на билирубин во крвта	-	Многу ретки **	Непознати	-
	Хепатитис	-	Многу ретки	-	-
	Интрахепатична холестаза, жолтица	-	Многу ретки	-	Ретки
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Алопесија	-	Помалку чести	-	
	Ангиедем	-	Многу ретки	Непознати	-
	Булозен дерматитис	-	-	Непознати	-
	Реакции слични на кожен лупус еритематозус, реактивација на кожен лупус еритематозус	-	-	-	Многу ретки
	Еритема мултиформе	-	Многу ретки	-	Непознати
	Егзантем	-	Помалку чести		-
	Хиперхидроза	Помалку чести	Помалку чести		-
	Фотосензитивна реакција*		Многу ретки		Ретки
	Пруритус	Помалку чести	Помалку чести	Непознати	-
	Пурпура	-	Помалку чести	-	Ретки
	Исип	-	Помалку чести	Непознати	Чести
	Дисколорација на кожата	-	Помалку чести	-	-

	Уртикарија и други форми на исип	-	Многу ретки	-	Чести
	Некротизирачки васкулитис и токсична епидермална некролиза	-	Непознати	-	Многу ретки
	Ексфолијативен дерматитис	-	Многу ретки	-	-
	Стивенс-Џонсонов синдром	-	Многу ретки	-	-
	Квинков едем	-	Многу ретки	-	-
Мускулно-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Артралгија	-	Помалку чести	-	-
	Болка во грбот	Помалку чести	Помалку чести	-	-
	Оток на зглобовите	Помалку чести	-	-	-
	Мускулен спазам	Помалку чести	Помалку чести	-	Непознати
	Мускулна слабост	Помалку чести	-	-	-
	Мијалгија	Помалку чести	Помалку чести	Непознати	-
	Болка во екстремитетите	Помалку чести	-	-	-
	Оток на глуждот	-	Чести	-	-
Ренални и уринарни нарушувања	Зголемено ниво на креатинин во крвта	Помалку чести	-	Непознати	-
	Нарушено мокрење		Помалку чести		
	Ноктурија	-	Помалку чести	-	-
	Полакиурија	Чести	Помалку чести		
	Ренална дисфункција	-	-	-	Непознати
	Акутна ренална инсуфициенција	Помалку чести	-	-	Непознати
	Ренална инсуфициенција и нарушување	-	-	Непознати	Ретки
Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите	Импотенција	Помалку чести	Помалку чести	-	Чести
	Гинекомастија		Помалку чести	-	-
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Абација, нарушување на одот	Помалку чести	-	-	-
	Астенија	Помалку чести	Помалку чести	-	Непознати
	Непријатност,	Помалку	Помалку	-	-



	малаксаност	чести	чести		
	Замор	Чести	Чести	Помалку чести	-
	Некардијална болка во градите	Помалку чести	Помалку чести	-	-
	Едем	Чести	Чести	-	-
	Болка	-	Помалку чести	-	-
	Пирексија	-	-	-	Непознати
Испитувања	Зголемени нивоа на липиди		-		Многу чести
	Зголемени нивоа на уреа азот во крвта	Помалку чести	-	-	
	Зголемени нивоа на урична киселина	Помалку чести	-	-	
	Гликозурија				Ретки
	Намалени нивоа на калиум во крвта	Помалку чести	-	-	-
	Зголемени нивоа на калиум во крвта	-	-	Непознати	-
	Зголемување на телесната тежина	Помалку чести	Помалку чести	-	-
	Намалување на телесната тежина	-	Помалку чести	-	-

* Погледнете во точка 4.4 Фотосензитивност

** Најчесто во согласност со холестазата

Опис на одредени несакани дејства

Немеланомски карцином на кожа: Врз основа на достапни податоци од епидемиолошки студии, забележана е кумулативна дозно-зависна асоцијација помеѓу хидрохлоротиазид (HCTZ) и немеланомскиот карцином на кожата (NMSC) (погледнете исто така во точките 4.4 и 5.1).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Нема искуство со предозирање со комбинацијата на амлодипин/валсартан/НСТ. Главниот симптом на предозирање со валсартан веројатно е изразена хипотензија со вртоглавица. Предозирањето со амлодипин може да доведе до прекумерна периферна вазодилатација и до можна рефлексна тахикардија. При употребата на амлодипин биле пријавени изразена и потенцијално пролонгирана системска хипотензија, вклучувајќи и шок со фатален исход.



Не-кардиоген пулмонален едем ретко е пријавен како последица на предозирање со амлодипин што може да се манифестира како задоцнета појава (24-48 часа по внесување на лекот) и има потреба од кислородна поддршка. Рани мерки за реанимација (вклучително и преоптоварување со течност) за да се одржи перфузијата и кардијалниот минутен волумен кои може да бидат преципитирачки фактори.

Третман

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

За третман на клинички значајна хипотензија поради предозирање со амлодипин/валсартан/НСТ потребна е активна кардиоваскуларна поддршка, вклучувајќи често следење на срцевата и респираторната функција, подигнување на екстремитетите и водење грижа за волуменот на циркулирачките течности и излезот на урина. Вазоконстриктор може да биде корисен во обновувањето на васкуларниот тонус и крвниот притисок, под услов да не постои контраиндикација за неговата употреба. Интравенскиот калциум глуконат може да биде корисен за неутрализирање на ефектите од блокадата на калциумовите канали.

Амлодипин

Ако ингестијата се случила неодамна, може да се разгледа индукција на повраќање или гастрична лаважа. Се докажа дека администрацијата на активен јаглен на здрави волонтери веднаш или во период до два часа по ингестијата на амлодипин, значително ја намалува апсорпцијата на амлодипин.

Амлодипин не може да се отстрани по пат на хемодијализа.

Валсартан

Валсартан не може да се отстрани по пат на хемодијализа.

Хидрохлоротиазид

Предозирањето со хидрохлоротиазид е поврзано со појава на електролитно осиромашување (хипокалемија, хипохлоремија) и хиповолемија, како резултат на прекумерната диуреза. Најчестите знаци и симптоми на предозирањето се гадење и поспаност. Хипокалемијата може да доведе до мускулни спазми и/или да ја нагласи аритмијата поврзана со истовремената употреба на дигиталис гликозиди или одредени антиаритмични лекови.

Не е утврден степенот до кој хидрохлоротиазид може да се отстрани по пат на хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови кои делуваат на ренин-ангиотензин системот; ангиотензин II антагонисти, други комбинации, АТС код: C09DX01

Механизам на дејство

Лекот Валтриком комбинира три антихипертензивни соединенија со комплементарни механизми за контрола на крвниот притисок кај пациенти со есенцијална хипертензија: амлодипинот ѝ припаѓа на класата на лекови наречени калциумови антагонисти, валсартан ѝ припаѓа на класата на лекови наречени ангиотензин II антагонисти и хидрохлоротиазид ѝ



припаѓа на класата на лекови наречени тиазидни диуретици. Комбинацијата на овие супстанции има дополнително антихипертензивно дејство.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Клиничка ефикасност и безбедност

Комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид била испитана во една двојно слепа, активно контролирана студија кај хипертензивни пациенти. Вкупно 2,271 пациенти со умерена до тешка хипертензија (просечниот систолен/дијастолен крвен притисок изнесувал 170/107 mmHg) биле распоредени да добиваат терапија со доза на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид од 10 mg/320 mg/25 mg, доза на валсартан/хидрохлоротиазид од 320 mg/25 mg, доза на амлодипин/валсартан од 10 mg/320 mg, или доза на хидрохлоротиазид/амлодипин од 25 mg/10 mg. На почетокот на студијата, на пациентите им биле давани пониски дози од нивната терапевтска комбинација, и истите биле титрирани до нивната целосна терапевтска доза до 2-та недела.

Во 8-та недела, средното намалување на систолниот/дијастолниот крвен притисок било 39,7/24,7 mmHg, кај групата третирана со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид; 32,0/19,7 mmHg кај групата третирана со валсартан/хидрохлоротиазид; 33,5/21,5 mmHg кај групата третирана со амлодипин/валсартан и 31,5/19,5 mmHg кај групата третирана со амлодипин/хидрохлоротиазид. Тројната комбинирана терапија била статистички супериорна во намалувањето на дијастолниот и систолниот крвен притисок, во однос на секоја од трите комбинации на двојни терапии. Намалувањата на систолниот/дијастолниот крвен притисок со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид биле за 7,6/5,0 mmHg поголеми отколку со валсартан/хидрохлоротиазид, за 6,2/3,3 mmHg поголеми отколку со амлодипин/валсартан, и за 8,2/5,3 mmHg поголеми отколку со амлодипин/хидрохлоротиазид. Целосниот ефект на намалување на крвниот притисок бил постигнат во рок од 2 недели, откако на пациентите им била давана максималната доза на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид. Статистички повисок процент на пациенти постигнале контрола на крвниот притисок (<140/90 mmHg) со комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (71%) во споредба со секоја од трите комбинации со двојна терапија (45-54%) ($p < 0,0001$).

Во подгрупата од 283 пациенти каде што фокусот бил ставен на амбулантско следење на крвниот притисок, биле забележани клинички и статистички позначајни намалувања на 24-часовниот систолен и дијастолен крвен притисок при тројната комбинација во споредба со комбинациите валсартан/хидрохлоротиазид, валсартан/амлодипин и хидрохлоротиазид/амлодипин.

Амлодипин

Механизам на дејство

Компонентата амлодипин од комбинацијата амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид го инхибира трансмембранскиот влез на калциумови јони во срцевата и мазната мускулатура на крвните садови. Механизмот на антихипертензивното дејство на амлодипинот се должи на директно релаксантно дејство врз мазната васкуларна мускулатура, предизвикувајќи намалување на периферниот васкуларен отпор и на крвниот притисок.

Фармакодинамски ефекти

Експерименталните податоци сугерираат дека амлодипинот се врзува и за дихидропиридинските и за не-дихидропиридинските места за врзување. Процесите на контракција на срцевият мускул и на мазните васкуларни мускули се зависни од движењето на вонклеточните калциумови јони во овие клетки преку специфични јонски канали.



По администрација на терапевтски дози кај пациенти со хипертензија, амлодипин доведува до вазодилатација, што резултира со намалување на крвниот притисок при лежење и при станување. Овие намалувања на крвниот притисок не се придружени со значителна промена на стапката на срцеви отчукувања или на нивоата на катехоламин во плазмата, при хронично дозирање.

Концентрациите во плазмата имаат слично дејство и кај младите и кај постарите пациенти.

Кај хипертензивни пациенти со нормална бубрежна функција, терапевтските дози на амлодипин резултирале со намалување на реналниот васкуларен отпор и зголемување на стапката на гломеруларна филтрација и ефективен бубрежен проток на плазма, без промени во филтрационата фракција или протеинурија.

Како што е случајот и со други блокатори на калциумовите канали, хемодинамските мерења на срцевата функција при одморање и за време на вежбање (или одење) кај пациенти со нормална вентрикуларна функција третирани со амлодипин, генерално покажале мало зголемување на срцевиот индекс без значително влијание врз dp/dt или на крајниот лево вентрикуларен дијастолен притисок или волумен. Во хемодинамските студии, амлодипинот не бил поврзан со негативно инотропно дејство кога се администрира во опсегот на терапевтски дози кај здрави животни и луѓе, дури и кога се администрира истовремено со бета блокатори кај луѓето.

Амлодипинот не ја менува синоатријалната нодална функција или атриовентрикуларната спроводливост кај здрави животни или луѓе. Во клиничките студии во кои амлодипин им бил администриран во комбинација со бета блокатори на пациенти со хипертензија или ангина, не биле забележани негативни влијанија врз електрокардиографските параметри.

Амлодипин бил испитуван кај пациенти со хронична стабилна ангина, вазоспастична ангина и со ангиографски документирана коронарна артериска болест.

Клиничка ефикасност и безбедност

Употреба кај пациенти со хипертензија

Била спроведена една рандомизирана двојно слепа студија на морбидитетот-морталитетот, наречена испитување на антихипертензивен третман и третман за намалување на липидите за спречување на срцев удар (ALLHAT), за да се споредат поновите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (блокатор на калциумовите канали) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АКЕ инхибитор) како терапии од прва линија на терапијата со тијазиден диуретик, хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лесна до умерена хипертензија.

Вкупно 33,357 хипертензивни пациенти на возраст од 55 години или постари биле рандомизирани и следени во просек од 4,9 години. Пациентите имале уште најмалку еден дополнителен ризик фактор за појава на коронарна срцева болест, вклучувајќи: претходен миокарден инфаркт или мозочен удар (> 6 месеци пред учество во студија) или документација за други атеросклеротични кардиоваскуларни болести (вкупно 51,5%), дијабетес тип 2 (36,1%), липопротеин со висока густина - холестерол <35 mg/dl или <0.906 mmol/l (11,6%), лево вентрикуларна хипертрофија дијагностицирана со електрокардиограм или ехокардиографија (20,9%), тековно пушење цигари (21,9%).

Примарната крајна цел била збир на фатална коронарна срцева болест или нефатален миокарден инфаркт. Не постоела значајна разлика во примарната крајна цел помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на хлорталидон: стапка на ризик (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Помеѓу секундарните крајни цели, инциденцата на срцева слабост (компонента на композитна комбинирана кардиоваскуларна крајна цел) била значително повисока кај групата третирана со амлодипин во однос на групата третирана со хлорталидон (10,2% наспроти 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Сепак, немало значајна разлика во

смртноста поради сите причини помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Валсартан

Механизам на дејство

Валсартан е перорално активен, потентен и специфичен антагонист на ангиотензин II рецепторите. Тој дејствува селективно на подтипот на рецептори AT₁, кој е одговорен за познатите дејства на ангиотензин II.

Клиничка ефикасност и безбедност

Администрацијата на валсартан кај пациенти со хипертензија резултира со пад на крвниот притисок без да влијае на пулсот.

Кај повеќето пациенти, по администрација на единечна перорална доза, почетокот на антихипертензивна активност се појавува во рок од 2 часа, а најголемото намалување на крвниот притисок се постигнува во рок од 4-6 часа. Антихипертензивното дејство продолжува 24 часа по администрацијата. При повторена администрација, максималното намалување на крвниот притисок со било која доза вообичаено се постигнува за 2-4 недели.

Хидрохлоротиазид

Механизам на дејство

Местото на дејство на тијазидните диуретици е првенствено во реналната дистална свиткана тубула. Се докажа дека постои рецептор со висок афинитет во бубрежниот кортекс како примарно место за врзување и за дејство на тијазидните диуретици и инхибиција на транспортот на NaCl во дисталната свиткана тубула. Начинот на дејство на тијазидите е преку инхибиција на Na⁺Cl⁻ симпортерот, веројатно преку завземање на местото за врзување на Cl⁻ со што се влијае на механизмите за реапсорпција на електролити: директно зголемување на екскрецијата на натриум и хлорид до приближно еднаков степен, и индиректно, со ова диуретично дејство, намалување на плазматскиот волумен, со последователни зголемувања на ренинската активност во плазмата, секреција на алдостерон и загуба на калиум преку урината и намалување на нивото на серумски калиум.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја укина обврската за доставување на резултатите од студиите со амлодипин/валсартан /хидрохлоротиазид кај сите подгрупи на педијатриска популација при есенцијална хипертензија (погледнете во точка 4.2 за информации за педијатриска употреба).

Друго: двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Во две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (Континуирано испитување на Телмисартан како моно-терапија или во Комбинација со Рамиприл како Глобална Крајна Цел), и VA NEPHRON-D (Ветерански прашања за Нефропатија при Дијабетес)) била испитувана употребата на комбинацијата составена од АКЕ-инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET е една студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или со дијабетес мелитус тип 2 придружени со докази за оштетување на целен орган. VA NEPHRON-D е една студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетична нефропатија.



Овие студии не покажале значителен корисен ефект врз бубрежните и/или кардиоваскуларните исходи и смртноста, додека во споредба со монотерапијата бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутно бубрежно оштетување и/или хипотензија. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се исто така релевантни за другите АКЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

Поради тоа, АКЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија (погледнете во точка 4.4).

ALTITUDE (Испитување на Алискирен при дијабетес тип 2 со користење на кардиоваскуларна и ренална болест како крајни цели) е една студија дизајнирана за тестирање на користа од додавањето на алискирен на стандардната терапија со АКЕ-инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронично заболување на бубрежите, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината порано поради зголемениот ризик од негативни исходи. Кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар биле и побројни и почести кај групата третирана со алискирен, отколку во плацебо групата, и несаканите настани и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и ренална дисфункција) биле почесто пријавени во групата третирана со алискирен отколку во плацебо групата.

Немеланомски карцином на кожа

Врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, забележана е кумулативна дозно-зависна поврзаност помеѓу хидрохлоротиазид (HCTZ) и немеланомскиот карцином на кожа (NMSC). Една студија вклучувала популација составена од 71,533 случаи на карцином на базални клетки (BCC) и 8,629 случаи на карцином на сквамозни клетки (SCC) што соодветствува на 1,430,833 и 172,462 контроли на населението, соодветно. Високото користење на HCTZ ($\geq 50,000$ mg кумулативно) било поврзано со приспособена OR од 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) за BCC и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) за SCC. Била забележана јасна кумулативна врска на дозата и одговорот за BCC и за SCC. Друга студија покажала можна поврзаност помеѓу карцином на усна (SCC) и изложеноста на HCTZ: 633 случаи на карцином на усна соодветствувале на 63,067 контроли на населението, користејќи стратегија за земање примероци од лица со ризик. Докажана е кумулативна врска помеѓу дозата и одговорот со приспособена OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) која се зголемува до OR 3,9 (3,0-4,9) при употреба на високи дози ($\sim 25,000$ mg) и до OR 7,7 (5,7-10,5) за највисоката кумулативна доза ($\sim 100,000$ mg) (погледнете исто така во точка 4.4).

5.2 Фармакокинетика

Линеарност

Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид покажуваат линеарна фармакокинетика.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

По перорална администрација на амлодипин / валсартан / хидрохлоротиазид кај нормални здрави возрасни лица, највисоките плазматски концентрации на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид се постигнуваат во рок од 6-8 часа, 3 часа и 2 часа, соодветно. Стапката и степенот на апсорпција на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид при користење на комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид се исти како и при администрирањето во форма на индивидуални дози.

Амлодипин

Апсорпција



По перорална администрација на терапевтски дози на амлодипин како моно-терапија, максималните плазматски концентрации на амлодипин се достигнуваат во рок од 6-12 часа. Апсолутната биорасположивост е пресметано дека изнесува помеѓу 64% и 80%. Биорасположивоста на амлодипин не се нарушува со внесот на храна.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција изнесува приближно 21 l/kg. *In vitro* студиите со амлодипин покажале дека приближно 97,5% од лекот што циркулира е поврзан за плазматските протеини.

Биотрансформација

Амлодипинот екстензивно (приближно 90%) се метаболизира во црниот дроб до неактивни метаболити.

Елиминација

Елиминацијата на амлодипин од плазмата се одвива во две фази, со терминален полуживот на елиминација од околу 30 до 50 часа. Стабилните плазматски нивоа се постигнуваат по континуирана администрација од 7-8 дена. Десет проценти од амлодипинот во форма на почетното соединение и 60% метаболити на амлодипин се излачуваат преку урината.

Валсартан

Апсорпција

По перорална администрација на валсартан, максималните концентрации на валсартан во плазмата се достигнуваат во рок од 2-4 часа. Средната апсолутна биорасположивост изнесува 23%. Храната ја намалува изложеноста (измерено според AUC) на валсартан за приближно 40% и максималната плазматска концентрација (C_{max}) за приближно 50%, иако по приближно 8 часа од дозирањето, концентрациите на валсартан во плазмата се слични и кај групите третирани по оброк и кај групите третирани на гладно. Ова намалување на AUC, сепак не е придружено со клинички значајно намалување на терапевтското дејство, и затоа валсартан може да се дава со или без храна.

Дистрибуција

Стабилниот волумен на дистрибуција на валсартан по интравенска администрација изнесува околу 17 литри, што укажува дека валсартан не се дистрибуира екстензивно во ткивата. Валсартан во висока мера се врзува за серумските протеини (94-97%), главно за серумските албумини.

Биотрансформација

Валсартан не се трансформира во голема мера, затоа што само околу 20% од дозата е пронајдена во форма на метаболити. Во плазмата бил идентификуван еден хидроксид метаболит со ниски концентрации (помалку од 10% од AUC на валсартан). Овој метаболит е фармаколошки неактивен.

Елиминација

Валсартан покажува мултиекспоненцијална кинетика на распаѓање ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ приближно 9 часа). Валсартан првенствено се елиминира во фецесот (приближно 83% од дозата) и урината (приближно 13% од дозата), главно во форма на матичниот непроменет лек. По администрацијата, плазматскиот клиренс на валсартан изнесува приближно 2 l/h, додека



реналниот клиренс изнесува 0,62 l/h (приближно 30% од вкупниот клиренс). Полуживотот на валсартан изнесува 6 часа.

Хидрохлоротиазид

Апсорпција

Апсорпцијата на хидрохлоротиазид по перорална доза е брза ($T_{\max}$ приближно 2 часа). Зголемувањето на средната AUC е линеарно и дозно-пропорционално во рамки на целиот терапевтски опсег.

Ефектот на храната врз апсорпцијата на хидрохлоротиазид, доколку постои, има мало клиничко значење. Апсолутната биорасположивост на хидрохлоротиазид по перорална администрација изнесува 70%.

Дистрибуција

Очигледниот волумен на дистрибуција изнесува 4-8 l / kg. Циркулирачкиот хидрохлоротиазид е врзан за серумските протеини (40-70%), главно за серумските албумини. Хидрохлоротиазид, исто така, се акумулира во еритроцитите за приближно 3 пати повеќе од плазматските нивоа.

Биотрансформација

Хидрохлоротиазид се елиминира претежно во форма на непроменето соединение.

Елиминација

Хидрохлоротиазид се елиминира од плазмата со полуживот од 6 до 15 часа во фазата на терминална елиминација. Не постои промена во кинетиката на хидрохлоротиазид при повторено дозирање, и кога се дава еднаш дневно акумулацијата е минимална. Повеќе од 95% од апсорбираната доза се излучува во форма на непроменето соединение преку урината. Реналниот клиренс е составен од пасивна филтрација и активна секреција во бубрежната тубула.

Посебни популации

Педијатриски пациенти (на возраст до 18 години)

Не постојат достапни фармакокинетски податоци кај педијатриската популација.

Постари лица (на возраст од 65 години или постари)

Времето до постигнувањето на највисоките концентрации на амлодипин во плазмата е слично кај младите и постарите пациенти. Кај постарите пациенти, клиренсот на амлодипин има тенденција да опаѓа, предизвикувајќи зголемување на површината под кривата (AUC) и полуживотот на елиминација. Средниот системски AUC на валсартан е за 70% повисок кај постарите лица отколку кај младите, и затоа е потребна претпазливост при зголемувањето на дозата.

Системската изложеност на валсартан е малку зголемена кај постарите лица во споредба со младите, но не се докажа дека тоа има некакво клиничко значење.

Ограничените податоци укажуваат дека системскиот клиренс на хидрохлоротиазид е намален и кај здравите и кај хипертензивните постари лица во споредба со младите здрави волонтери.

Поради тоа што трите компоненти подеднакво добро се толерираат од страна на помладите и



постарите пациенти, се препорачуваат нормални режими на дозирање (погледнете во точка 4.2).

Ренално нарушување

На фармакокинетиката на амлодипин не и влије значително реналното нарушување. Како што се очекува за соединение чиј што ренален клиренс изнесува само 30% од вкупниот плазматски клиренс, не била забележана поврзаност помеѓу бубрежната функција и системската изложеност на валсартан.

Поради тоа, пациентите со лесно до умерено ренално нарушување може да ја добијат вообичаената почетна доза (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Во присуство на ренално нарушување, средното плазматско ниво и вредностите на AUC на хидрохлоротиазид се зголемуваат и стапката на уринарна екскреција е намалена. Кај пациентите со лесно до умерено ренално нарушување, било забележано 3-кратно зголемување на AUC на хидрохлоротиазид. Кај пациенти со тешко ренално нарушување се забележува 8-кратно зголемување на AUC. Комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид е контраиндицирана кај пациенти со тешко ренално нарушување, анурија или пациенти што подлежат на дијализа (погледнете во точка 4.3).

Хепатално нарушување

Достапни се многу малку клинички податоци во однос на администрацијата на амлодипин кај пациенти со хепатално нарушување. Пациентите со нарушување на црниот дроб имаат намален клиренс на амлодипин со зголемување на AUC од приближно 40-60%. Во просек, кај пациентите со лесна до умерена хронична болест на црниот дроб, изложеноста (измерена според вредностите на AUC) на валсартан е двапати поголема кај здрави волонтери (проценето според возраста, полот и телесната тежина). Поради компонентата валсартан, комбинацијата амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид е контраиндицирана кај пациенти со хепатално нарушување (погледнете во точките 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Амлодипин/Валсартан/Хидрохлоротиазид

Во различни претклинички безбедносни студии спроведени со неколку животински видови со амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, валсартан/хидрохлоротиазид, амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид, не биле пронајдени докази за токсичност на системски или целни органи што би имале негативно влијание врз развојот на клиничката употреба кај луѓето на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Кај стаорци биле спроведени предклинички безбедносни студии со амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид со времетраење до 13 недели. Комбинацијата резултирала со очекувано намалување на масата на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит и ретикулоцити), зголемување на нивото на уреа во серумот, зголемување на нивото на креатинин во серумот, зголемување на нивото на калиум во серумот, јукстагломеруларна (JG) хиперплазија во бубрегот и фокални ерозии во glandуларниот дел од желудникот кај стаорците. Сите овие промени биле реверзибилни по 4-неделниот период на заздравување и се сметаат за претерани фармаколошки ефекти.

Комбинацијата на амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид не била тестирана за генотоксичност или канцерогеност, поради тоа што немало докази за било каква интеракција помеѓу овие супстанции кои се долго време на пазарот. Сепак, амлодипин и валсартан биле тестирани одделно за генотоксичност и канцерогеност со негативни резултати.

Амлодипин

Репродуктивна токсикологија

Репродуктивните студии кај стаорци и глувци покажаа задоцнето породување, продолжено времетраење на бременоста и намалено преживување на подмладокот при дози кои се за приближно 50 пати поголеми од максималната препорачана доза кај луѓето пресметано врз основа на mg/kg.

Нарушување на плодноста

Не бил забележан ефект врз плодноста на стаорците третирани со амлодипин (мажјаци во рок од 64 дена и женки во рок од 14 дена пред парењето) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пати* повисоки од максималната препорачана доза кај луѓето од 10 mg, пресметано врз основа на mg/m²). Во една друга студија кај стаорци, во која мажјаците стаорци биле третирани со амлодипин бесилат во рок од 30 дена, со доза споредлива со дозата кај луѓето пресметано врз основа на mg/kg, биле пронајдени намалени нивоа на плазматски фоликуло-стимулирачки хормон и тестостерон, како и намалување на густината на спермата и на бројот на зрели сперматиди и Сертоли клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Кај стаорци и глувци третирани со амлодипин во исхраната во период од две години, со концентрации кои обезбедувале дневни дозни нивоа од 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не биле забележани докази за канцерогеност. Највисоката доза (за глувци, која кај стаорци која била двапати повисока* од максималната препорачана клиничка доза од 10 mg пресметано врз основа на mg/m²) била блиска до максималната толерирана доза кај глувците, но не и кај стаорците.

Студиите за мутагеност не откриле никакви дејства поврзани со лекот на генско или на хромозомско ниво.

* Врз основа на телесна тежина на пациент од 50 kg

Валсартан

Претклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал, токсичност врз репродукцијата и развојот.

Кај стаорците, токсичните дози (600 mg/kg/ден) во текот на последните денови на бременоста и лактацијата довеле до помало преживување, помало зголемување на телесната тежина и одложен развој (одвојување на ушната школка и отворање на ушниот канал) кај подмладокот (погледнете во точка 4.6). Овие дози кај стаорци (600 mg/kg/ден) се за приближно 18 пати повисоки од максималната препорачана доза кај луѓето пресметано врз основа на mg/m² (во пресметките е земена перорална доза од 320 mg/ден и пациент со телесна тежина од 60 kg).

Во претклиничките студии за безбедност, високите дози на валсартан (200 до 600 mg/kg телесна тежина) кај стаорци предизвикале намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и докази за промени во бубрежната хемодинамика (благо покачена уреа азот во крвта и бубрежна тубуларна хиперплазија и базофилија кај мажјаците). Овие дози кај стаорци (200 и 600 mg/kg/ден) се за приближно 6 и 18 пати повисоки од максималната препорачана доза кај луѓето пресметано врз основа на mg/m² (во пресметките е земена перорална доза од 320 mg/ден и пациент со телесна тежина од 60 kg).

Кај одреден вид на мајмуни (мармасети) при споредливи дози, промените биле слични, иако



потешки, особено во однос на бубрезите, каде што промените довеле до нефропатија, вклучувајќи и зголемени нивоа на уреа азот и креатинин во крвта.

Хипертрофија на бубрежните јукстагломеруларни клетки, исто така била забележана кај двата вида. За сите промени се смета дека се предизвикани од фармаколошкото дејство на валсартан, кое создава пролонгирана хипотензија, особено кај мармасетите. За терапевтските дози на валсартан кај луѓето, хипертрофијата на бубрежните јукстагломеруларни клетки изгледа дека нема значење.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

микрокристална целулоза

повидон K25

крскармелоза натриум

натриум лаурилсулфат

манитол

колоидна безводна силика

магнезиум стеарат (E470b)

Филм-обвивка на таблетата

поли(винил алкохол)

макрогол 3350

титаниум диоксид (E171)

талк

црвен железо оксид (E172) - само во филм-обложените таблети од 10 mg/160 mg/12,5 mg и филм-обложените таблети од 10 mg/320 mg/25 mg

жолт железо оксид (E172) - само во филм-обложените таблети од 5 mg/160 mg/ 25 mg

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

За овој лек не се потребни некои посебни услови за чување.

6.5 Пакување

Блистери (OPA/Al/PVC фолија//Alu фолија) 30 филм-обложени таблети, во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

5 mg/160 mg/12,5 mg: 11-6973/2

5 mg/160 mg/25 mg: 11-6972/2

10 mg/160 mg/12,5 mg: 11-6975/2

10 mg/320 mg/25 mg: 11-6974/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

30.12.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

