

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dipperam HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Dipperam HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Dipperam HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
Dipperam HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Dipperam HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Dipperam HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Dipperam HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Dipperam HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Dipperam HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Biele, oválne, bikonvexné tablety so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR” na jednej strane a „VCL” na druhej strane.

Dĺžka: cca. 15 mm

Šírka: cca. 5,9 mm

Dipperam HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Bledožlté, oválne, bikonvexné tablety so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR” na jednej strane a „VDL” na druhej strane.

Dĺžka: cca. 15 mm

Šírka: cca. 5,9 mm

Dipperam HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety

Žlté, oválne, bikonvexné tablety so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR” na jednej strane a „VEL” na druhej strane.

Dĺžka: cca. 15 mm

Šírka: cca. 5,9 mm

Dipperam HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety

Hnedožlté, oválne, bikonvexné tablety so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR” na jednej strane a „VHL” na druhej strane.

Dĺžka: cca. 15 mm

Šírka: cca. 5,9 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie, ako substitučná liečba u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je primerane kontrolovaný kombináciou amlodipínu, valsartanu a hydrochlórtiazidu (HCT), ktoré sa užívajú buď ako tri jednozložkové lieky, alebo ako dvojzložkový a jednozložkový liek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie Dipperamu HCT je jedna tableta denne, ktorá sa má užívať najlepšie ráno.

Skôr ako pacienti prejdú na liečbu Dipperamom HCT, majú mať stav upravený stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných v rovnakom čase. Dávka Dipperamu HCT má byť založená na dávkach jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

Maximálna odporúčaná dávka Dipperamu HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Pre obsah hydrochlórtiazidu je použitie Dipperamu HCT kontraindikované u pacientov s anúriou (pozri časť 4.3) a u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pre obsah valsartanu je Dipperam HCT kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto nie je Dipperam HCT vhodný pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). Odporúčania pre dávku amlodipínu neboli stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pri zmene liečby na Dipperam HCT u vhodných pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1), ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínovej zložky.

Zlyhávanie srdca a ischemická choro

ba srdca

U pacientov so zlyhávaním srdca a ischemickou chorobou srdca sú obmedzené skúsenosti s použitím amlodipínu/valsartanu/HCT, najmä s maximálnou dávkou. Opatrnosť je potrebná u pacientov so zlyhávaním srdca a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke amlodipínu/valsartanu/HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo starší)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke amlodipínu/valsartanu/HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené. Pri zmene liečby na Dipperam HCT u vhodných starších pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1) sa má použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínovej zložky.

Pediatrická populácia

Použitie Dipperamu HCT sa netýka pediatrickej populácie (pacienti vo veku menej ako 18 rokov) pre indikáciu esenciálna hypertenzia.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Dipperam HCT možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tablety sa majú prehltnúť celé s trochou vody, v rovnakom dennom čase, najlepšie ráno.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na iné sulfónamidové deriváty, na dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Závažná porucha funkcie obličiek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anúria a pacienti podstupujúci dialýzu.
- Súbežné používanie Dipperamu HCT s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia a pokročilý stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

Výrazná hypotenzia vrátane ortostatickej hypotenzie sa pozorovala u 1,7% pacientov pri liečbe maximálnou dávkou amlodipínu/valsartanu/HCT (10 mg/320 mg/25 mg) v porovnaní s 1,8% pacientov pri valsartane/hydrochlórtiazide (320 mg/25 mg), 0,4% pacientov pri amlodipíne/valsartane (10 mg/320 mg) a 0,2% pacientov pri hydrochlórtiazide/amlodipíne (25 mg/10 mg) v kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov so stredne závažnou až závažnou nekomplikovanou hypertenziou.

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby amlodipínom/valsartanom/HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Dipperam HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

Ak pri užívaní Dipperamu HCT vznikne výrazná hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a v prípade potreby podať intravenóznú infúziu fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

Zmeny elektrolytov v sére

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

V kontrolovanom klinickom skúšaní s amlodipínom/valsartanom/HCT sa opačné účinky valsartanu 320 mg a hydrochlórtiazidu 25 mg na draslík v sére u mnohých pacientov približne vyvážili. U iných pacientov môže prevládať jeden alebo druhý účinok. Pravidelné stanovovanie elektrolytov v sére sa má vykonávať v primeraných intervaloch, aby sa zistila možná elektrolytová nerovnováha.

Pravidelné stanovovanie sérových elektrolytov a najmä draslíka sa má robiť vo vhodných intervaloch, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov, zvlášť u pacientov s inými rizikovými faktormi, napr. pri poruche funkcie obličiek, podávaní iných liekov alebo pri nerovnováhe elektrolytov v anamnéze.

Valsartan

Súbežné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.), sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Hydrochlórtiazid

Liečba Dipperamom HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a súbežne prítomnej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so stratou soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlórtiazidom, Dipperam HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlórtiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Dipperamom HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Porucha funkcie obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Dipperamu HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka), koncentrácie kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Dipperamu HCT je kontraindikované u pacientov s závažnou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) nie je potrebná úprava dávky Dipperamu HCT.

Stenóza renálnej artérie

Dipperam HCT sa má používať s opatrnosťou na liečbu hypertenzie u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke, pretože u takýchto pacientov sa môže zvýšiť močovina v krvi a kreatinín v sére.

Transplantácia obličky

Zatiaľ nie sú skúsenosti s bezpečným použitím amlodipínu/valsartanu/HCT u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transplantáciu obličky.

Porucha funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľou. Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto Dipperam HCT nie je vhodný pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Angioedém

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Dipperam HCT sa má okamžite vysadiť a nemá sa znova podať pacientom, u ktorých vznikne angioedém.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II [vrátane valsartanu] bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba valsartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Zlyhávanie srdca a ischemická choroba srdca/stav po infarkte myokardu

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov so závažným zlyhávaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi ACE a antagonistami receptorov angiotenzínu spájala s oligúriou a/alebo progredujúcou azotémiou a (zriedka) s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo úmrtím. Podobné následky boli hlásené pri valsartane. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyhávaním srdca alebo po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

V dlhodobom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhávaním srdca triedy III a IV podľa NYHA (New York Heart Association Classification) neischemickej etiológie sa amlodipín spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek tomu, že v porovnaní s placebom nebol významný rozdiel v incidencii zhoršenia zlyhávania srdca.

Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Opatrnosť je potrebná u pacientov so zlyhávaním srdca a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke amlodipínu/valsartanu/HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s mitrálnou stenózou alebo významnou aortálnou stenózou, ktorá nie je závažná.

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II, valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný. Preto sa Dipperam HCT u tejto populácie neodporúča.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórtiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórtiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu, triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetom môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Pre obsah hydrochlórtiazidu je Dipperam HCT kontraindikovaný pri symptomatickej hyperurikémii. Hydrochlórtiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo zhoršiť hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie hladín vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolismu vápnika. Dipperam HCT je kontraindikovaný u pacientov s hyperkalcémiou a má sa použiť len po korigovaní prítomnej hyperkalcémie. Dipperam HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalcémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalcémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítyných teliesok.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Dipperamom HCT vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid hydrochlórtiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou vedúcou k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, akútnej tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Lieky obsahujúce sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlórtiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfónamidy alebo penicilíny v anamnéze.

Všeobecné upozornenia

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivosti na hydrochlórtiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo starší)

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke amlodipínu/valsartanu/HCT 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a ARB sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu. Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky hydrochlórtiazidu.

Pacientov užívajúcich hydrochlórtiazid je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie hydrochlórtiazidu bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Dipperam HCT sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa formálne interakčné štúdie kombinácie amlodipín/valsartan/HCT s inými liekmi. Preto sa v tejto časti uvádzajú len informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

Je však dôležité vziať do úvahy, že amlodipín/valsartan/HCT môže zvyšovať hypotenzívny účinok iných antihypertenzív.

Súbežné používanie sa neodporúča

Liečivo/liečivá	Známe interakcie s nasledujúcimi liečivami	Účinok interakcie s inými liekmi
Valsartan a HCT	Lítium	Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE, antagonistami

		receptorov angiotenzínu II vrátane valsartanu alebo tiazidmi sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Keďže tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, Dipperam HCT môže pravdepodobne ďalej zvýšiť riziko toxicity lítia. Preto sa počas súbežného používania odporúča starostlivo monitorovať koncentrácie lítia v sére.
Valsartan	Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka	Ak sa za potrebnú považuje kombinácia valsartanu s liekom, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa časté monitorovanie plazmatických koncentrácií draslíka.
Amlodipín	Grapefruit alebo grapefruitová šťava	Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

Opatrnosť potrebná pri súbežnom užívaní

Liečivo/liečivá	Známe interakcie s nasledujúcimi liečivami	Účinok interakcie s inými liekmi
Amlodipín	<i>Inhibitory CYP3A4</i> (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antikonvulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, <i>Hypericum perforatum</i> [ľubovník bodkovaný])	Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i> – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.
	<i>Simvastatín</i>	Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77% v porovnaní s podávaním samotného

		simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.
	<i>Dantrolén (infúzia)</i>	U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorovala letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.
	<i>Takrolimus</i>	Pri súbežnom podávaní spolu s amlodipínom existuje riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi. Aby nedošlo k toxicite spôsobenej takrolimom, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom sa vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a v prípade potreby úprava dávky takrolimu.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), kyseliny acetylsalicylovej (>3 g/deň) a neselektívnych NSAID</i>	NSAID môžu oslabiť antihypertenzívny účinok antagonistov angiotenzínu II aj hydrochlórtiazidu, keď sa podávajú súbežne. Okrem toho súbežné užívanie Dipperamu HCT a NSAID môže mať za následok zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.
Valsartan	<i>Inhibitory membránového prenášača (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir).</i>	Výsledky štúdie <i>in vitro</i> s tkanivom ľudskej pečene ukazujú, že valsartan je substrátom pečeneového prenášača OATP1B1 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Súbežné podávanie inhibítorov prenášača (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty alebo narkotiká</i>	Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potencovať ortostatickú hypotenziu.
	<i>Amantadín</i>	Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.
	<i>Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka</i>	Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne kvôli zníženiu

		gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.
	<i>Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)</i>	Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika.
	<i>Metformín</i>	Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlórtiazidu.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Súbežné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórtiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.
	<i>Cyklosporín</i>	Súbežná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu podobných ako pri dne.
	<i>Cytotoxické liečivá</i>	Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických liečiv obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potencovať ich myelosupresívne účinky.
	<i>Srdcové glykozidy</i>	Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digoxínom.
	<i>Jódované kontrastné látky</i>	V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných liekov. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
	<i>Iónomeničové živice</i>	Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu znižuje kolestýramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlórtiazidu a živice, keď sa hydrochlórtiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
	<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére</i>	Hypokaliemický účinok hydrochlórtiazidu môže zvýšiť súbežné podávanie kaliuretických diuretík, kortikosteroidov, laxatív, adrenokortikotropného hormónu (ACTH), amfotericínu, karbenoxolónu, penicilínu G a derivátov kyseliny salicylovej alebo antiarytmík. Ak sa tieto lieky majú

		predpísať s kombináciou amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid, odporúča sa sledovať hladinu draslíka v plazme.
	<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére</i>	Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepressíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.
	<i>Liečivá ktoré môžu vyvolať torsades de pointes</i>	Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlórtiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať <i>torsades de pointes</i> , hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.
	<i>Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)</i>	Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
	<i>Metyldopa</i>	Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súbežnom použití hydrochlórtiazidu a metyldopy.
	<i>Nedepolarizujúce myorelaxanciá (napr. tubokurarin)</i>	Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu potencujú účinok derivátov kurare.
	<i>Iné antihypertenzíva</i>	Tiazidy potencujú antihypertenzívny účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, betablokátorov, vazodilatancií, blokátorov kalciových kanálov, inhibítorov ACE, ARB a priamych inhibítorov renínu [Direct Renin Inhibitors, DRI]).
	<i>Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)</i>	Hydrochlórtiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.
	<i>Vitamín D a soli vápnika</i>	Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potencovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D)

		zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.
--	--	--

Duálna inhibícia RAAS pôsobením ARB, inhibítorov ACE alebo aliskirénu

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Amlodipín

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak nie je bezpečnejšia alternatíva, a ak ochorenie samotné predstavuje vyššie riziko pre matku a plod.

Valsartan

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Nie sú k dispozícii kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká však môžu existovať pre túto skupinu liekov. Ak sa dlhodobá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientkám plánujúcim graviditu je potrebné zmeniť liečbu na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (poruchu funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

S použitím hydrochlórtiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlórtiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

Nie sú skúsenosti s používaním amlodipínu/valsartanu/HCT u gravidných žien. Na základe existujúcich údajov o jeho zložkách sa použitie Dipperamu HCT neodporúča počas prvého trimestra a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu počas dojčenia. Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7%, s maximom 15%. Účinok amlodipínu na deti nie je známy. Hydrochlórtiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka. Použitie Dipperamu HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Dipperam HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie. Vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické štúdie o účinku na fertilitu s amlodipínom/valsartanom/HCT.

Valsartan

Valsartan nemal nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc potkana pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia než maximálna odporúčaná dávka u ľudí pri prepočte na mg/m² (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti užívajúci Dipperam HCT majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci Dipperam HCT pociťujú závraty, bolesť hlavy, únavu alebo nevoľnosť, ich schopnosť reagovať môže byť zhoršená.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil amlodipínu/valsartanu/HCT uvedený nižšie je založený na klinických štúdiách vykonaných s amlodipínom/valsartanom/HCT a na známom bezpečnostnom profile jeho jednotlivých zložiek amlodipínu, valsartanu a hydrochlórtiazidu.

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kombinácie amlodipín/valsartan/HCT sa vyhodnotila pri maximálnej dávke 10 mg/320 mg/25 mg v jednej kontrolovanej krátkodobej (8-týždňovej) klinickej štúdii s 2 271 pacientmi, z ktorých 582 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom a hydrochlórtiazidom. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo vyžadovali ukončenie liečby. V tomto klinickom skúšaní s aktívnou kontrolou boli najčastejšími dôvodmi na ukončenie liečby amlodipínom/valsartanom/HCT závraty a hypotenzia (0,7%).

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov sa nepozorovali žiadne významné nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie pri liečbe trojkombináciou v porovnaní so známymi účinkami zložiek v monoterapii alebo pri liečbe dvojkombináciou.

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov boli pozorované zmeny laboratórnych parametrov pri kombinácii amlodipín/valsartan/HCT len malé a v súlade s farmakologickým mechanizmom

účinku liečiv použitých v monoterapii. Prítomnosť valsartanu v trojkombinácii oslabila hypokaliemický účinok hydrochlórtiazidu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie, sa týkajú amlodipínu/valsartanu/HCT a samostatne amlodipínu, valsartanu a HCT.

Veľmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$; zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$; veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia			
		Dipperam HCT	Amlodipín	Valsartan	HCT
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)	--	---	--	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza, zlyhanie kostnej drene	---	---	--	Veľmi zriedkavé
	Znížený hemoglobín a hematokrit	---	--	Neznáme	--
	Hemolytická anémia	---	---	--	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia	---	--	Neznáme	--
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou		Veľmi zriedkavé	Neznáme	Zriedkavé
	Aplastická anémia	--	--	--	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté	---	---	--
	Hyperkalcémia	Menej časté	---	---	Zriedkavé
	Hyperglykémia	---	Veľmi zriedkavé	---	Zriedkavé
	Hyperlipidémia	Menej časté	---	---	--
	Hyperurikémia	Menej časté	---	---	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	---	---	Veľmi zriedkavé
	Hypokaliémia	Časté	--	--	Veľmi časté
	Hypomagneziémia	--	--	--	Časté
	Hyponatriémia	Menej časté	---	--	Časté
	Zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete	--	--	--	Zriedkavé
Psychické poruchy	Depresia	---	Menej časté	---	Zriedkavé
	Nespavosť/poruchy spánku	Menej časté	Menej časté	---	Zriedkavé
	Kolísanie nálady	---	Menej časté	---	
	Zmätenosť	---	Zriedkavé	---	--

Poruchy nervového systému	Porucha koordinácie	Menej časté	---	---	--
	Závraty	Časté	Časté	---	Zriedkavé
	Posturálne závraty, závraty pri námahe	Menej časté	---	---	--
	Dysgeúzia	Menej časté	Menej časté	---	--
	Extrapiramídový syndróm	---	Neznáme	---	--
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	---	Zriedkavé
	Hypertónia	---	Veľmi zriedkavé	---	--
	Letargia	Menej časté	--	--	--
	Parestézie	Menej časté	Menej časté	---	Zriedkavé
	Periférna neuropatia, neuropatia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	--	--
	Somnolencia	Menej časté	Časté	---	--
	Synkopa	Menej časté	Menej časté	---	--
	Tremor	---	Menej časté	---	--
	Hypestézia	--	Menej časté	---	--
Poruchy oka	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	--	---	---	Neznáme
	Porucha videnia	--	Menej časté	---	--
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	---	Zriedkavé
	Choroidálna efúzia	--	--	--	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	--	Menej časté	--	--
	Vertigo	Menej časté	---	Menej časté	--
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	--	Časté	---	--
	Tachykardia	Menej časté	---	---	--
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)	---	Veľmi zriedkavé	---	Zriedkavé
	Infarkt myokardu	---	Veľmi zriedkavé	---	
Poruchy ciev	Návaly tepla	---	Časté	---	
	Hypotenzia	Časté	Menej časté	---	
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	---	---	Časté
	Flebitída, tromboflebitída	Menej časté	---	---	---
	Vaskulitída	---	Veľmi zriedkavé	Neznáme	--
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté	
	Dyspnoe	Menej časté	Menej časté	---	--
	Respiračná tieseň, pľúcny edém, pneumonitída	--	---	---	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	---	Menej časté	---	
	Syndróm akútnej respiračnej tiesne	---	---	----	Veľmi zriedkavé

	(ARDS) (pozri časť 4.4)				
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neprijemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
	Zapáchajúci dych	Menej časté	--	---	--
	Zmena počtu stolíc	--	Menej časté	---	--
	Zápcha	--	--	---	Zriedkavé
	Znížená chuť do jedla	--	--	---	Časté
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	---	Zriedkavé
	Suchosť v ústach	Menej časté	Menej časté	---	--
	Dyspepsia	Časté	Menej časté	---	--
	Gastritída	--	Veľmi zriedkavé	---	--
	Hyperplázia d'asien	--	Veľmi zriedkavé	--	--
	Intestinálny angioedém	--	--	Veľmi zriedkavé	--
	Nauzea	Menej časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitída	---	Veľmi zriedkavé	---	Veľmi zriedkavé
	Vracanie	Menej časté	Menej časté	---	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Funkčné testy pečene mimo normy vrátane zvýšenia	---	Veľmi zriedkavé**	Neznáme	--
	Hepatitída	---	Veľmi zriedkavé	---	--
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	---	Veľmi zriedkavé	---	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	---	Menej časté	---	
	Angioedém	---	Veľmi zriedkavé	Neznáme	
	Bulózna dermatitída	---	---	Neznáme	--
	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus	--	--	--	Veľmi zriedkavé
	Multiformný erytém	--	Veľmi zriedkavé	--	Neznáme
	Exantém	--	Menej časté	---	--
	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté	---	---
	Fotosenzitívna reakcia*	---	Veľmi zriedkavé	---	Zriedkavé
	Pruritus	Menej časté	Menej časté	Neznáme	--
	Purpura	---	Menej časté	---	Zriedkavé
	Vyrážka	--	Menej časté	Neznáme	Časté
	Zmena farby kože	---	Menej časté	---	--
	Urtikária a iné	---	Veľmi	---	Časté

	formy vyrážky		zriedkavé		
	Nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza	--	Neznáme	--	Veľmi zriedkavé
	Exfoliatívna dermatitída	---	Veľmi zriedkavé	---	--
	Stevensov-Johnsonov syndróm	---	Veľmi zriedkavé	---	
	Quinckeho edém	---	Veľmi zriedkavé	---	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	--	Menej časté	---	--
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	---	--
	Opuch kĺbov	Menej časté	---	---	--
	Svalové kŕče	Menej časté	Menej časté	---	Neznáme
	Myalgia	Menej časté	Menej časté	Neznáme	
	Bolesť končatín	Menej časté	--	---	--
	Opuch členkov	--	Časté	--	--
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšený kreatinín v krvi	Menej časté	---	Neznáme	--
	Porucha močenia	---	Menej časté	---	--
	Nyktúria	---	Menej časté	---	
	Polakizúria	Časté	Menej časté	---	--
	Dysfunkcia obličiek	--	---	---	Neznáme
	Akútne zlyhanie obličiek	Menej časté	---	---	Neznáme
	Zlyhanie a porucha funkcie	--	--	Neznáme	Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	Menej časté	Menej časté	---	Časté
	Gynekomastia	---	Menej časté	---	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Abázia, porucha chôdze	Menej časté	--	--	--
	Asténia	Menej časté	Menej časté	---	Neznáme
	Nepříjemné pocity, celkový pocit	Menej časté	Menej časté	---	--
	Únava	Časté	Časté	Menej časté	--
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	Menej časté	Menej časté	---	--
	Edém	Časté	Časté	---	--
	Bolesť	---	Menej časté	---	--
	Pyrexia	--	--	---	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie lipidov	---	---	--	Veľmi časté
	Zvýšenie dusíka močoviny v krvi	Menej časté	--	---	--
	Zvýšenie kyseliny močovej v krvi	Menej časté	--	--	--
	Glykozúria	---	--	---	Zriedkavé
	Znížený draslík v krvi	Menej časté	--	--	--

	Zvýšený draslík v krvi	--	--	Neznáme	--
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	Menej časté	Menej časté	--	--
	Zníženie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--	--

* Pozri časť 4.4 Fotosenzitivita

** Najčastejšie charakteru cholestázy

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi hydrochlórtiazidom a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Symptómy

S predávkovaním amlodipínom/valsartanom/HCT nie sú skúsenosti. Hlavným príznakom predávkovania valsartanom je možná výrazná hypotenzia so závratmi. Predávkovanie amlodipínom môže mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možnú reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane šoku s fatálnymi následkami.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Dipperamom HCT vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jej podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie glukonátu vápenatého môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

Amlodipín

Nie je pravdepodobné, že valsartan alebo amlodipín možno odstrániť hemodialýzou.

Ak k požití lieku došlo nedávno, možno zvážiť vyvolanie vracania alebo gastrickú laváž. Ukázalo sa, že podanie aktívneho uhlia zdravým dobrovoľníkom ihneď alebo do dvoch hodín od požitia amlodipínu, významne znížilo jeho absorpciu.

Odstránenie amlodipínu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Valsartan

Odstránenie valsartanu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

Hydrochlórtiazid

Predávkovanie hydrochlórtiazidom sa spája s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a s hypovolémiou, ktoré sú dôsledkom nadmernej diurézy. Najčastejšími prejavmi a príznakmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojennej so súbežným podávaním srdcových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Miera odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou sa nestanovila.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II, iné kombinácie, ATC kód: C09DX01.

Mechanizmus účinku

Dipperam HCT kombinuje tri antihypertenzívne zlúčeniny s komplementárnymi mechanizmami znižovania krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do triedy antagonistov kalcia a valsartan do triedy antagonistov angiotenzínu II a hydrochlórtiazid patrí do triedy tiazidových diuretík. Kombinácia týchto liečiv má aditívny antihypertenzívny účinok.

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Amlodipín/valsartan/HCT sa skúmal v dvojito zaslepenej štúdii s aktívnou kontrolou u pacientov s hypertenziou. Celkovo 2 271 pacientov so stredne závažnou až závažnou hypertenziou (priemerná východisková hodnota systolického/diastolického krvného tlaku bola 170/107 mmHg) bolo liečených amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom v dávkach 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hydrochlórtiazidom v dávkach 320 mg/25 mg, amlodipínom/valsartanom v dávkach 10 mg/320 mg alebo hydrochlórtiazidom/amlodipínom v dávkach 25 mg/10 mg. Na začiatku štúdie pacientom podávali nižšie dávky ich liečebnej kombinácie a na plnú terapeutickú dávku boli titrovaní do 2. týždňa.

V 8. týždni bol priemerný pokles systolického/diastolického krvného tlaku 39,7/24,7 mmHg pri amlodipíne/valsartane/HCT, 32,0/19,7 mmHg pri valsartane/hydrochlórtiazide, 33,5/21,5 mmHg pri amlodipíne/valsartane a 31,5/19,5 mmHg pri amlodipíne/hydrochlórtiazide. Liečba trojkombináciou bola štatisticky lepšia ako liečba ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií vzhľadom na zníženie diastolického a systolického krvného tlaku. Pokles systolického/diastolického krvného tlaku pri amlodipíne/valsartane/HCT bol o 7,6/5,0 mmHg väčší ako pri valsartane/hydrochlórtiazide, o 6,2/3,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/valsartane a o 8,2/5,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/hydrochlórtiazide. Plný hypotenzívny účinok sa dosiahol po 2 týždňoch užívania maximálnej dávky amlodipínu/valsartanu/HCT. U štatisticky vyššieho podielu pacientov sa dosiahlo zníženie krvného tlaku (<140/90 mmHg) pri amlodipíne/valsartane/HCT (71%) v porovnaní s liečbou ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií (45-54%) ($p < 0,0001$).

V podskupine 283 pacientov zameranej na ambulantné monitorovanie krvného tlaku sa pozoroval klinicky a štatisticky lepší pokles 24-hodinového systolického a diastolického krvného tlaku pri trojkombinácii v porovnaní s valsartanom/hydrochlórtiazidom, valsartanom/amlodipínom a hydrochlórtiazidom/amlodipínom.

Amlodipín

Mechanizmus účinku

Liečivo amlodipín v Dipperame HCT inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený

priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku.

Farmakodynamické účinky

Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta. Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku v polohe ležmo a v stoj. Tento pokles nesprievádza pri dlhodobom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bezo zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dp/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súbežne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoatriálneho uzla ani atrioventrikulárne vedenie u zdravých zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angínou pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angínou pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdenou ischemickou chorobou srdca.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5-25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre ischemickú chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5%), diabetu 2. typu (36,1%), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6%), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9%), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9%).

Primárny odborný preklad sa skladal z fatálnej ischemickej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny cieľový ukazovateľ sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: pomer rizík (RR) 0,98, 95% IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia zlyhávania srdca (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho

cieľového ukazovateľa) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidónu (10,2% oproti 7,7%, RR 1,38, 95% IS [1,25-1,52], $p < 0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: RR 0,96, 95% IS [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Valsartan

Mechanizmus účinku

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonist receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT₁, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou vyvoláva pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky nastupuje antihypertenzívny účinok v priebehu 2 hodín a maximálny pokles krvného tlaku sa dosiahne počas 4-6 hodín. Antihypertenzívny účinok pretrváva 24 hodín po podaní. Pri opakovanom podávaní maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke sa spravidla dosiahne v priebehu 2-4 týždňov.

Hydrochlórtiazid

Mechanizmus účinku

Miesto účinku tiazidových diuretík je primárne v distálnom stočenom tubule obličiek. Ukázalo sa, že v kôre obličiek sa vyskytuje vysokoafinitný receptor ako primárne väzbové miesto pre pôsobenie tiazidových diuretík a inhibíciu transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Tiazidy účinkujú prostredníctvom inhibície symportéra Na⁺Cl⁻, pravdepodobne kompetíciou o miesto Cl⁻, čím ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridov v približne rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a strát draslíka močom, aj znížením draslíka v sére.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi hydrochlórtiazidom a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám v populácii. Používanie vysokých dávok hydrochlórtiazidu ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upraveným pomerom šancí (odds ratio, OR) 1,29 (95 % IS: 1,23–1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68–4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval jednoznačný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením hydrochlórtiazidu: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám v populácii s použitím stratégie výberu z rizikových skupín. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upraveným OR 2,1 (95 % IS: 1,7–2,6), ktorý sa zvýšil na OR 3,9 (3,0–4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7–10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Dipperamom HCT vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre esenciálnu hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Iné: duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] a VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a ARB.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a ARB.

Inhibítory ACE a ARB sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou (pozri časť 4.4).

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo ARB u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine s aliskirénom bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín, valsartan a hydrochlórtiazid majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

Po perorálnom podaní amlodipínu/valsartanu/HCT zdravým dospelým osobám sa dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie amlodipínu o 6-8 hodín, valsartanu o 3 hodiny a hydrochlórtiazidu o 2 hodiny.

Rýchlosť a rozsah absorpcie amlodipínu, valsartanu a hydrochlórtiazidu sú rovnaké ako pri podávaní v osobitných liekových formách.

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6 – 12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa vypočítala v rozmedzí 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že približne 97,5% cirkulujúceho liečiva sa viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity.

Eliminácia

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po kontinuálnom podávaní o 7 – 8 dní. Močom sa vylúči 10 % pôvodného amlodipínu a 60 % jeho metabolitov.

Valsartan

Absorpcia

Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu o 2-4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23%. Jedlo znižuje expozíciu valsartanu (stanovené ako AUC) asi o 40% a maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) asi o 50%, aj keď asi po 8 hodinách od podania sú plazmatické koncentrácie valsartanu podobné v skupinách, ktoré ho užíli buď s jedlom, alebo nalačno. Tento pokles AUC však nesprievádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže užívať buď s jedlom, alebo bez jedla.

Distribúcia

Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa extenzívne nedistribuuje do tkanív. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny séra (94-97%), prevažne na sérový albumín.

Biotransformácia

Valsartan sa nemetabolizuje vo veľkom rozsahu, pretože iba asi 20% dávky sa vylúči vo forme metabolitov. V plazme bol v nízkych koncentráciách zistený hydroxymetabolit (menej ako 10% AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neaktívny.

Eliminácia

Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku premeny ($t_{1/2\alpha} < 1$ hod a $t_{1/2\beta}$ asi 9 hod). Valsartan sa eliminuje hlavne stolicou (asi 83 % dávky) a močom (asi 13 % dávky), prevažne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní plazmatický klírens valsartanu je asi 2 l/h a jeho renálny klírens 0,62 l/h (asi 30 % celkového klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Hydrochlórtiazid

Absorpcia

Absorpcia hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní je rýchla (t_{max} približne 2 hodiny). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Vplyv jedla na absorpciu hydrochlórtiazidu má, pokiaľ vôbec, malú klinickú významnosť. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlórtiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), hlavne na sérový albumín. Hydrochlórtiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch v koncentráciách približne 3-krát vyšších ako v plazme.

Biotransformácia

Hydrochlórtiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina.

Eliminácia

Hydrochlórtiazid sa eliminuje z plazmy s priemerným polčasom 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Po opakovanom podávaní hydrochlórtiazidu sa kinetika nemení a akumulácia je minimálna, keď sa podáva raz denne. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči ako nezmenená látka močom. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti (vo veku menej ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo starší)

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u mladých a starších pacientov. U starších pacientov klírens amlodipínu má tendenciu klesať, čo spôsobuje zväčšenie plochy pod koncentračnou krivkou (AUC) a predĺženie eliminačného polčasu. Priemerná

systémová AUC valsartanu je o 70% vyššia u starších ako u mladých ľudí, preto je pri zvyšovaní dávkovania potrebná opatrnosť.

Systémová expozícia valsartanu je mierne zvýšená u starších pacientov v porovnaní s mladšími, ale nepreukázalo sa, že by to bolo klinicky významné.

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórtiazidu je znížený u zdravých aj starších osôb s hypertenziou v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Keďže tieto tri zložky tolerujú rovnako dobre mladší aj starší pacienti, odporúčajú sa normálne dávkovacie režimy (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetiku amlodipínu porucha funkcie obličiek významne neovplyvňuje. Podľa očakávania pri zlúčenine, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30% celkového plazmatického klírnsu, sa nepozorovala žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu.

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek môžu preto dostať obvyklú začiatočnú dávku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlórtiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 3-násobné zvýšenie AUC hydrochlórtiazidu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 8-násobné zvýšenie AUC. Dipperam HCT je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zvýšenie AUC približne o 40-60%. V priemere je u pacientov s miernym až stredne závažným chronickým ochorením pečene expozícia (stanovená hodnotami AUC) valsartanu dvojnásobná v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (upravené podľa veku, pohlavia a telesnej hmotnosti). Pre obsah valsartanu je Dipperam HCT kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

V rôznych predklinických štúdiách bezpečnosti amlodipínu, valsartanu, hydrochlórtiazidu, valsartanu/hydrochlórtiazidu, amlodipínu/valsartanu a amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu (Dipperam HCT) vykonaných na viacerých živočíšnych druhoch sa nepreukázala systémová ani cielená orgánová toxicita, ktorá by nepriaznivo ovplyvnila vývoj Dipperamu HCT pre klinické použitie u ľudí.

Predklinické štúdie bezpečnosti trvajúce do 13 týždňov sa vykonali s amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom na potkanoch. Kombinácia viedla k očakávanému poklesu erytrocytovej masy (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu a retikulocytov), vzostupu močoviny v sére, vzostupu kreatinínu v sére, zvýšeniu draslíka v sére, k juxtaglomerulárnej (JG) hyperplázii v obličke a fokálnym eróziám v žľazovom žalúdku potkanov. Všetky tieto zmeny boli reverzibilné po 4-týždňovom období zotavenia a boli považované za vystupňované farmakologické účinky.

Kombinácia amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu sa netestovala na genotoxicitu alebo karcinogenitu, pretože nebol žiaden dôkaz o akejkoľvek interakcii medzi týmito liečivami, ktoré sú už

dlhý čas na trhu. Amlodipín, valsartan a hydrochlórtiazid však boli samostatne testované na genotoxickú a karcinogénnu s negatívnymi výsledkami.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený čas vrhu, dlhšie trvanie vrhu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m^2 plochy povrchu tela). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy folikulo stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatíd a Sertoliov buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobok* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m^2 plochy povrchu tela) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom na génovej ani chromozómovej úrovni.

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

Valsartan

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Dávky toxické pre matku u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývinu (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m^2 (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov krvných buniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie dusíka močoviny v krvi a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofiliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m^2 (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri porovnateľných dávkach u opíc kosmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie, vrátane zvýšených koncentrácií dusíka močoviny a kreatinínu v krvi.

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý zvlášť u kosmáčov vyvoláva

dlhodobý hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nepredpokladá, že by hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek bola významná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dipperam HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Stearát horečnatý

Obal tablety

Hypromelóza (typ 2910)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000
Mastenec

Dipperam HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón (typ A)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Stearát horečnatý

Obal tablety

Hypromelóza (typ 2910)
Makrogol 4000
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Dipperam HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón (typ A)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Stearát horečnatý

Obal tablety

Hypromelóza (typ 2910)
Makrogol 4000
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)

Dipperam HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón (typ A)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Stearát horečnatý

Obal tablety

Hypromelóza (typ 2910)

Makrogol 4000

Mastenec

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC-Alu blistre a PA/AL/PVC-Alu blistre

Veľkosti balenia: 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Multibalenia obsahujúce 280 tabliet tvorené 20 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet.

PVC/PVDC-Alu perforované blistre s jednotlivými dávkami a PA/AL/PVC-Alu perforované blistre s jednotlivými dávkami.

Veľkosti balenia: 28x1, 56x1, 98x1 alebo 280x1 filmom obalených tabliet.

Multibalenia obsahujúce 280 tabliet tvorené 4 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 70x1 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Ľubľana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Dipperam HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0228/19-S

Dipperam HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0229/19-S

Dipperam HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety: 58/0230/19-S

Dipperam HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety: 58/0231/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. júla 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. decembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025