

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Valtricom 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Valtricom 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
Valtricom 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Valtricom 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety
Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 mg/160 mg/12,5 mg:

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

5 mg/160 mg/25 mg:

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

10 mg/160 mg/12,5 mg:

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

10 mg/160 mg/25 mg:

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

10 mg/320 mg/25 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát), 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

5 mg/160 mg/12,5 mg:

Biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytou značkou K1 na jednej strane tablety, rozmery približne 13 x 8 mm.

5 mg/160 mg/25 mg:

Svetložlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytou značkou K3 na jednej strane tablety, rozmery približne 13 x 8 mm.

10 mg/160 mg/12,5 mg:

Ružové oválne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytou značkou K2 na jednej strane tablety, rozmery približne 13 x 8 mm.

10 mg/160 mg/25 mg:

Hnedožlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytou značkou K4 na jednej strane tablety, rozmery približne 13 x 8 mm.

10 mg/320 mg/25 mg:

Hnedočervené oválne bikonvexné filmom obalené tablety, rozmery približne 18 x 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

Odporúčaná dávka Valtricomu je jedna tableta denne užívaná podľa možnosti ráno.

Predtým, ako pacienti prejdú na liečbu Valtricomom, majú mať stav upravený stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných v rovnakom čase. Dávka Valtricomu má byť stanovená podľa dávok jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

Maximálna odporúčaná dávka Valtricomu je 10 mg/320 mg/25 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Pre zložku hydrochlórtiazidu je použitie Valtricomu kontraindikované pacientom s anúriou (pozri časť 4.3) a pacientom 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 valsartanovú zložku je Valtricom kontraindikovaný pacientom 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 Valtricom 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 Valtricom u vhodných pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1), ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má použiť najnižšia dostupná dávka zložky amlodipínu.

Zlyhávanie srdca a ischemická choroba srdca

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

Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)

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

Pediatrická populácia

Použitie Valtricomu v pediatrickej populácii (pacienti vo veku menej ako 18 rokov) v indikácii esenciálna hypertenzia nie je opodstatnené.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Valtricom možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody, v rovnakom dennom čase, podľa možnosti 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 dialyzovaní pacienti.
- Súbežné užívanie amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR (rýchlosť glomerulárnej filtrácie) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalciémia a symptomatická hyperurikémia.
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokovej časti 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 telesných tekutín, ako sú pacienti užívajúci vysoké dávky diuretík, sa môže po začatí liečby amlodipínom/valsartanom/HCT vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Amlodipín/valsartan/HCT sa má použiť len po úprave akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

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

Zmeny elektrolytov v sére

Amlodipín/valsartan/HCT

V kontrolovanom klinickom skúšaní amlodipínu/valsartanu/HCT sa protichodné účinky valsartanu 320 mg a hydrochlórtiazidu 25 mg na draslík v sére u mnohých pacientov v podstate vykompenzovali. U iných pacientov môže prevládať jeden alebo druhý účinok. Pravidelné stanovovanie elektrolytov v sére sa má vykonávať v primeraných intervaloch, aby sa zistila možná nerovnováha elektrolytov.

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

Valsartan

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

Hydrochlórtiazid

Liečba amlodipínom/valsartanom/HCT sa má začať len po úprave hypokaliémie a akejkoľvek súbežnej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať hypokaliémiu alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšený úbytok draslíka, napr. nefropatiami so stratou solí a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlórtiazidom, amlodipín/valsartan/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 príznakmi (nauzeou, progredujúcou dezorientáciou, apatiou). Liečba hydrochlórtiazidom sa má začať len po úprave existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby amlodipínom/valsartanom/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 amlodipínu/valsartanu/HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka), koncentrácie kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie amlodipínu/valsartanu/HCT je kontraindikované pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek, anúriou a dialyzovaným pacientom (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 amlodipínu/valsartanu/HCT.

Stenóza renálnej artérie

Kombinácia amlodipínu/valsartanu/HCT sa má používať s opatnosťou na liečbu hypertenzie pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitérnej obličky, pretože u týchto pacientov sa môžu zvýšiť koncentrácie močoviny v krvi a kreatinínu v sére.

Transplantácia obličky

Zatiaľ nie sú skúsenosti s bezpečným použitím kombinácie amlodipín/valsartan/HCT u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Porucha funkcie pečene

Valsartan sa prevažne eliminuje nezmenený žľčou. Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu, preto amlodipín/valsartan/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 liekov, vrátane inhibítorov ACE. Amlodipín/valsartan/HCT sa má okamžite prestať užívať a nemá sa znova podať pacientom, u ktorých vznikne angioedém.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených blokátormi 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 blokátorov 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.

Zlyhávajúce srdce/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 blokátormi 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 vápnikových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

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

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne

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

Gravidita

Liečba blokátormi receptorov angiotenzínu II (*Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) sa nemá začať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby ARB považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu liečbu hypertenzie, ktorá má overený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba ARB 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 blokátorom receptorov angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný. Preto sa amlodipín/valsartan/HCT neodporúča v tejto populácii.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká, vrátane hydrochlórtiazidu, podľa hlásení exacerbovali alebo aktivovali systémový lupus erythematosus.

Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórtiazidu môžu zhoršiť 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 zložku hydrochlórtiazidu je amlodipín/valsartan/HCT kontraindikovaný pri symptomatickej hyperurikémii. Hydrochlórtiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok

zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať 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 metabolizmu vápnika.

Amlodipín/valsartan/HCT je kontraindikovaný pacientom s hyperkalciémiou a má sa použiť len po úprave akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Amlodipín/valsartan/HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby amlodipínom/valsartanom/HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, 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 glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia užívania lieku. Neliečený akútny 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 nezniží. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze.

Všeobecné upozornenia

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

Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)

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 v tejto populácii pacientov sú obmedzené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné užívanie 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. Inhibitory ACE a ARB sa nemajú súbežne užívať 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 (HCT). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCT.

Pacientov užívajúcich HCT 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 rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCT 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, Valtricom sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa formálne interakčné štúdie amlodipínu/valsartanu/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 zohľadniť, že amlodipín/valsartan/HCT môže zosilniť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

Súbežné užívanie sa neodporúča

Jednotlivé zložky amlodipín/valsartan/HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi liečivami	Účinok interakcie s inými liekmi
valsartan a HCT	lítium	Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE, blokátormi receptorov angiotenzínu II vrátane valsartanu alebo tiazidmi sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Keďže tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, amlodipín/valsartan/HCT môže pravdepodobne ďalej zvýšiť riziko toxických príznakov 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 považuje kombinácia valsartanu s liekom ovplyvňujúcim hladiny draslíka za potrebnú, odporúča sa časté monitorovanie plazmatických hladín 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

Jednotlivé zložky amlodipín/ valsartan/HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi liečivami	Účinok interakcie s inými liekmi
amlodipín	Inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itakonazol, ritonavir)	Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže významne zvýšiť expozíciu amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejavíť u starších ľudí. Preto môže byť potrebné klinické monitorovanie a úprava dávky.
	Induktory CYP3A4 (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 zväziť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.
	simvastatín	Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu a 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.
	dantrolén (infúzia)	U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín.
	takrolimus	Pri súbežnom podávaní s amlodipínom je riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu pacientom liečeným takrolimom je potrebné monitorovať hladiny takrolimu v krvi a v prípade potreby upraviť dávky takrolimu.
Valsartan a HCT	Nesteroidové antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny (> 3 g/deň) a neselektívnych NSAID	NSAID môžu oslabiť antihypertenzný účinok blokátorov angiotenzínu II aj hydrochlórtiazidu, ak sa podávajú súbežne. Okrem toho súbežné užívanie amlodipínu/valsartanu/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	Inhibítory transportérov vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)	Výsledky štúdie <i>in vitro</i> s tkanivom ľudskej pečene naznačujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu.
HCT	alkohol, barbituráty alebo narkotiká	Súbežné podávanie tiazidových diuretik s liečivami, ktoré tiež znižujú krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického

		centrálneho nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potencovať ortostatickú hypotenziu.
	amantadín	Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.
	anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka	Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom) zreteľne následkom zníženia gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetiká, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.
	antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)	Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika.
	metformín	Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek súvisiacim s hydrochlórtiazidom.
	betablokátory a diazoxid	Súbežné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu (HCT) s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane HCT môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.
	cyklosporín	Súbežná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.
	cytotoxické liečivá	Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu, môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potencovať ich myelosupresívne účinky.
	náprstníkové glykozidy	Tiazidom vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom.
	kontrastné látky obsahujúce jód	V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikom existuje zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
	iónomeničové živice	Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu znižuje cholestyramín alebo cholestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlórtiazidu a živice, ak sa hydrochlórtiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4 – 6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
	liečivá ovplyvňujúce hladinu draslíka v sére	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.
	liečivá ovplyvňujúce hladinu sodíka v sére	Hyponatriemický účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.
	liečivá, ktoré môžu vyvolať <i>torsades de pointes</i>	Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlórtiazid podávať opatrne s liekmi, ktoré môžu vyvolať <i>torsades de pointes</i> , hlavne antiarytmikami triedy Ia a III a niektorými antipsychotikami.

lieky na liečbu dny (probenecid, sulfínpyrazón a alopurinol)	Môže byť potrebná úprava dávok urikozurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
metyldopa	Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súbežnom užití hydrochlórtiazidu a metyldopy.
nedepolarizujúce relaxancia kostrového svalstva (napr. tubokurarín)	Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu potencujú účinok derivátov kurare.
iné antihypertenzíva	Tiazidy potencujú antihypertenzný účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, betablokátorov, vazodilatancií, blokátorov vápnikových kanálov, inhibítorov ACE, ARB a priamych inhibítorov renínu [<i>Direct Renin Inhibitors</i> , DRI]).
presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)	Hydrochlórtiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinický význam tohto účinku je neistý a nepostačuje na vylúčenie ich použitia.
vitamín D a soli vápnika	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 niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

Valsartan

Použitie blokátorov receptorov angiotenzínu II (ARB) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

Použitie ARB 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. Aj keď nie sú k dispozícii kontrolované epidemiologické údaje o riziku spojenom s podávaním blokátorov receptorov angiotenzínu II (ARB), podobné riziká môžu existovať pre túto skupinu liekov. Ak sa pokračovanie liečby ARB nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má overený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity.

Ak sa potvrdí gravidita, liečba ARB sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

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

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

Dojčatá, ktorých matky užívali ARB, je potrebné dôsledne sledovať pre možnú 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 trombocytopénia.

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

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

Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 – 7 % s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dieťa nie je známy. Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu v období dojčenia.

Hydrochlórtiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka.

Použitie amlodipínu/valsartanu/HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa amlodipín/valsartan/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 fertility pri amlodipíne/valsartane/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 vápnikových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti užívajúci amlodipín/valsartan/HCT majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov zohľadniť,

že sa občas môže vyskytnúť závrat alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín/valsartan/HCT majú závrat, bolesť hlavy, únavu alebo nevoľnosť, ich schopnosť reagovať môže byť narušená.

4.8 Nežiaduce účinky

- 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

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 amlodipínu/valsartanu/HCT sa vyhodnotila pri jeho maximálnej dávke 10 mg/320 mg/25 mg v jednej kontrolovanej krátkodobej (8 týždňov) 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 aktívne kontrolovanom liečivom boli najčastejšími dôvodmi na ukončenie liečby amlodipínom/valsartanom/HCT závrat 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 menej významné a v súlade s farmakologickým mechanizmom účinku látok použitých v monoterapii. Prítomnosť valsartanu v trojkombinácii oslabil 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.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia			
		amlodipín/ valsartan/ 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
	leukopénia	—	veľmi zriedkavé	—	veľmi zriedkavé

	neutropénia	–	–	neznáme	–
	trombocytoénia, niekedy s purpurou	–	veľmi zriedkavé	neznáme	zriedkavé
	aplastická anémia	–	–	–	neznáme
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita	–	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	abnormálna koordinácia	menej časté	–	–	–
	závrat	časté	časté	–	zriedkavé
	posturálny závrat, závrat pri námahe	menej časté	–	–	–
	dysgeúzia	menej časté	menej časté	–	–
	extrapyramídový syndróm	–	neznáme	–	–
	bolesť hlavy	časté	časté	–	zriedkavé
	hypertónia	–	veľmi zriedkavé	–	–
	letargia	menej časté	–	–	–
	parestézia	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 zraku	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	–	–	–
	arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)	–	veľmi zriedkavé	–	zriedkavé

	infarkt myokardu	–	veľmi zriedkavé	–	–
Poruchy ciev	nával horúčavy	–	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		
	podráždenie hrdla	menej časté	–	–	–
	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)	–	–	–	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nepríjemný pocit v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	menej časté	časté	menej časté	zriedkavé
	zapáchajúci dych	menej časté	–	–	–
	zmena vyprázdňovania čriev	–	menej časté	–	–
	zápcha	–	–	–	zriedkavé
	znížená chuť do jedla	–	–	–	časté
	hnačka	menej časté	menej časté	–	zriedkavé
	sucho v ústach	menej časté	menej časté	–	–
	dyspepsia	časté	menej časté	–	–
	gastritída	–	veľmi zriedkavé	–	–
	hyperplázia d'asién	–	veľmi zriedkavé	–	–
	nausea	menej časté	časté	–	časté
	pankreatitída	–	veľmi zriedkavé	–	veľmi zriedkavé
	vracanie	menej časté	menej časté	–	časté
	intestinálny angioedém	–	–	veľmi zriedkavé	–
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne funkčné testy pečene vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi	–	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 lupusu erythematosus, reaktivácia kožného lupusu erythematosus	–	–	–	veľmi zriedkavé
	multiformný erytém	–	veľmi zriedkavé	–	neznáme
	exantém	–	menej časté	–	–
	hyperhidróza	menej časté	menej časté	–	–
	reakcia z fotosenzitivity*	–	veľmi zriedkavé	–	zriedkavé

	pruritus	menej časté	menej časté	neznáme	–
	purpura	–	menej časté	–	zriedkavé
	exantém	–	menej časté	neznáme	časté
	zmena farby kože	–	menej časté	–	–
	urtikária a iné formy exantému	–	veľmi zriedkavé	–	časté
	nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza	–	neznáme	–	veľmi zriedkavé
	exfoliatívna dermatitída	–	veľmi zriedkavé	–	–
	Stevensov-Johnsonov syndróm	–	veľmi zriedkavé	–	–
	Quinkeho 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 spazmy	menej časté	menej časté	–	neznáme
	svalová slabosť	menej časté	–	–	–
	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	–	–
	noktúria	–	menej časté	–	–
	polakizúria	časté	menej časté	–	–
	dysfunkcia obličiek	–	–	–	neznáme
	akútne zlyhanie obličiek	menej časté	–	–	neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	zlyhanie a porucha funkcie obličiek	–	–	neznáme	zriedkavé
	impotencia	menej časté	menej časté	–	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	gynekomastia	–	menej časté	–	–
	abázia, porucha chôdze	menej časté	–	–	–
	asténia	menej časté	menej časté	–	neznáme
	nepríjemné pocity, celková nevoľnosť	menej časté	menej časté	–	–
	únava	časté	časté	menej časté	–
	nekardiálna bolesť v hrudníku	menej časté	menej časté	–	–
	edém	časté	časté	–	–
	bolesť	–	menej časté	–	–
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	pyrexia	–	–	–	neznáme
	zvýšenie lipidov	–	–	–	veľmi časté
	zvýšenie močovinového dusíka 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 v spojení s cholestázou.

Opis nežiaducich účinkov

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCT 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

Príznaky

S predávkovaním kombináciou amlodipín/valsartan/HCT nie sú skúsenosti. Hlavným príznakom predávkovania valsartanom je pravdepodobne výrazná hypotenzia so závratom. Predávkovanie amlodipínom môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a potenciálne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vedúca až k šoku so smrteľnými 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 amlodipínom/valsartanom/HCT vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčné liečivo za predpokladu, že jeho podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie glukonátu vápenatého môže byť prospešné na zvrátenie účinkov blokády vápnikových kanálov.

Amlodipín

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

Je nepravdepodobné, že by sa amlodipín mohol odstrániť hemodialýzou.

Valsartan

Je nepravdepodobné, že by sa valsartan mohol odstrániť hemodialýzou.

Hydrochlórtiazid

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

Miera odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou sa nestanovila.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na systém renín-angiotenzín, blokátory angiotenzínu II, iné kombinácie, ATC kód: C09DX01

Mechanizmus účinku

Valtricom kombinuje tri antihypertenzné liečivá s komplementárnymi mechanizmami znižovania krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do triedy antagonistov vápnika, valsartan do triedy blokátorov angiotenzínu II a hydrochlórtiazid patrí do triedy tiazidových diuretik. Kombinácia týchto liečiv má aditívny antihypertenzný účinok.

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid sa skúmal v dvojito zaslepenej štúdii aktívne kontrolovanej liečivom 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) dostávalo liečbu amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hydrochlórtiazidom 320 mg/25 mg, amlodipínom/valsartanom 10 mg/320 mg alebo hydrochlórtiazidom/amlodipínom 25 mg/10 mg. Na začiatku štúdie pacienti dostávali 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/HCT; 33,5/21,5 mmHg pri amlodipíne/valsartane a 31,5/19,5 mmHg pri amlodipíne/HCT.

Liečba trojkombináciou bola z hľadiska zníženia diastolického a systolického tlaku krvi štatisticky lepšia ako liečba ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií. Pokles systolického/diastolického tlaku krvi pri amlodipíne/valsartane/HCT bol o 7,6/5,0 mmHg väčší ako pri valsartane/HCT; o 6,2/3,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/valsartane a o 8,2/5,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/HCT. Plný hypotenzný účinok sa dosiahol po 2 týždňoch užívania maximálnej dávky amlodipínu/valsartanu/HCT. Štatisticky vyšší podiel pacientov dosiahol 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 výraznejší pokles 24-hodinového systolického a diastolického krvného tlaku pri trojkombinácii v porovnaní s valsartanom/hydrochlórtiazidom, valsartanom/amlodipínom a hydrochlórtiazidom/amlodipínom.

Amlodipín

Mechanizmus účinku

Zložka amlodipínu v amlodipíne/valsartane/hydrochlórtiazide inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do myokardu a hladkého svalstva ciev. Mechanizmus antihypertenzného pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladkú svalovinu 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 svalu 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 ľahu aj v stoj. Tento pokles nesprevádza 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 viedli k poklesu rezistencie obličkových ciev a zvýšeniu rýchlosti glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Ako pri iných blokátoroch vápnikových 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 negatívne inotropným účinkom, a to ani vtedy, ak sa ľuďom súbežne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoatriálneho uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom s hypertenziou alebo 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 morbidita 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 vápnikových kanálov) alebo lizinopril 10 – 40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlórthalidónom 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 koronárnu chorobu srdca vrátane predchádzajúceho 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 %), hypertrofie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny cieľový ukazovateľ sa významne nelíšil medzi liečbou s amlodipínom a liečbou s chlórthalidónom: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90 – 1,07), $p = 0,65$. Spomedzi sekundárnych cieľových ukazovateľov bola incidencia zlyhávania srdca (súčasť kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlórthalidónu (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 s amlodipínom a liečbou s chlortalidónom: RR 0,96, 95 % IS [0,89 – 1,02], $p = 0,20$.

Valsartan

Mechanizmus účinku

Valsartan je perorálne aktívny, silný a špecifický blokátor receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptory podtypu AT1, ktoré zodpovedajú 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 antihypertenzný účinok v priebehu 2 hodín a maximálny pokles krvného tlaku sa dosiahne počas 4 – 6 hodín. Antihypertenzný účinok pretrváva 24 hodín po podaní. Pri opakovanom podávaní sa maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke 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 nachádzajú vysokoafinitné receptory ako primárne väzbové miesta pre účinok tiazidových diuretík a inhibíciu transportu Na^+Cl^- v distálnom stočenom tubule. Tiazidy účinkujú inhibíciou symportéra Na^+Cl^- , možno kompetíciou o miesto Cl^- , čím ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a úbytku draslíka močom aj znížením draslíka v sére.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom 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 aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ 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 populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou 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 zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila 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 časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín, valsartan a hydrochlórtiazid majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

Po perorálnom podaní amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu zdravým dospelým 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 z kombinácie amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid sú rovnaké ako pri podávaní v samostatných liekoch.

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 medzi 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 neaktívne metabolity.

Eliminácia

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu po kontinuálnom podávaní za 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 počas 2 – 4 hodín. 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 koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užíli s jedlom alebo nalačno. Tento pokles AUC však nespriechádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže užívať 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 netransformuje vo veľkom rozsahu, pretože iba asi 20 % dávky sa objavuje ako metabolity. V plazme bol v nízkych koncentráciách zistený hydroxymetabolit (menej ako 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neaktívny.

Eliminácia

Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ($t_{1/2\alpha} < 1$ hod a $t_{1/2\beta}$ približne 9 hod). Valsartan sa primárne eliminuje stolicou (asi 83 % dávky) a močom (asi 13 % dávky), prevažne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu približne 2 l/hod a jeho renálny klírens 0,62 l/hod (asi 30 % celkového klírnsu). 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, ak vôbec, malý klinický význam. 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 hladine približne 3-krát vyššej ako v plazme.

Biotransformácia

Hydrochlórtiazid sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme.

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 pri podávaní jedenkrát denne. Viac ako 95 % absorbovanej dávky sa vylúči ako nezmenené liečivo 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 v pediatrickej populácii.

Starší (vo veku 65 rokov alebo viac)

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u mladých a starších pacientov. U starších pacientov má klírens amlodipínu tendenciu klesať, čo spôsobuje zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie polčasu eliminácie. Priemerná systémová AUC valsartanu je u starších o 70 % vyššia ako u mladých ľudí, preto je pri zvyšovaní dávkovania potrebná opatrnosť.

Systémová expozícia valsartanu je mierne zvýšená u starších ľudí v porovnaní s mladšími, ale nepreukázal sa klinický význam tohto nálezu.

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórtiazidu je znížený u zdravých aj hypertenzných starších ľudí 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. Ako sa očakáva pri zlúčenine, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30 % celkového plazmatického klírensu, nepozorovala sa 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. Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo dialyzovaným pacientom (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 zväčšenie 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 (so zodpovedajúcim vekom, pohlavím a telesnou hmotnosťou). Pre zložku valsartanu je amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid kontraindikovaný pacientom 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 vykonaných na viacerých živočíšnych druhoch sa nepreukázala systémová toxicita ani toxicita cieľových orgánov, ktorá by nepriaznivo ovplyvnila klinické použitie amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu u ľudí.

Predklinické štúdie bezpečnosti trvajúce do 13 týždňov sa vykonali s kombináciou amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid 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 nebola testovaná na genotoxicitu alebo karcinogenitu, pretože nebol žiaden dôkaz o akejkoľvek interakcii medzi týmito liečivami, ktoré sú už dlhý čas na trhu. Amlodipín a valsartan však boli samostatne testované na genotoxicitu a karcinogenitu s negatívnymi výsledkami.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu 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 prepočte na mg/m² povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatíd a Sertoliho 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 jeho karcinogenity. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočte na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej 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.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (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/m² (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 bazofíliu 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/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri porovnateľných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie, vrátane zvýšeného 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 najmä u kozmáčov vyvoláva dlhodobú hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nezdá, že by hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek bola významná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
povidón K25
sodná soľ kroskarmelózy
laurylsíran sodný
manitol
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý (E 470b)

Obal tablety

poly(vinyl alkohol)
makrogol 3350
oxid titaničitý (E 171)
mastenec
červený oxid železitý (E 172) – *len 10 mg/160 mg/12,5 mg a 10 mg/320 mg/25 mg*
žltý oxid železitý (E 172) – *len 5 mg/160 mg/25 mg a 10 mg/160 mg/25 mg*

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu fólia): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 a 100 x 1 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu fólia), kalendárne balenia: 7, 14, 28, 56, 84, 98, 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 a 98 x 1 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Valtricom 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0060/19-S
Valtricom 5 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety: 58/0062/19-S
Valtricom 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety: 58/0061/19-S
Valtricom 10 mg/160 mg/25 mg filmom obalené tablety: 58/0063/19-S
Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg filmom obalené tablety: 58/0064/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. marca 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. augusta 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).