

SAŽETAK OPISA SVOJSTVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI KVANTITATIVNI SASTAV

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

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

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

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

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

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

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

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

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Bijele, izdužene, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom 'LLL' na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, nominalne dužine 15,3 mm te nominalne širine 6,2 mm.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Blijedo žute, izdužene, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom 'HLL' na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, nominalne dužine 15,3 mm te nominalne širine 6,2 mm.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Žute, izdužene, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom 'LLH' na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, nominalne dužine 15,3 mm te nominalne širine 6,2 mm.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Smeđe žute, izdužene, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom 'HLH' na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, nominalne dužine 15,3 mm te nominalne širine 6,2 mm.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete

Smeđe žute, izdužene, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom 'HHH' na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, nominalne dužine 19,1 mm te nominalne širine 8,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm je jedna tableta na dan, po mogućnosti primijenjena ujutro.

Prije prelaska na Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm, bolesnici trebaju biti kontrolirani stabilnim dozama monokomponenti koje se uzimaju u isto vrijeme. Doza lijeka amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm određuje se na temelju doza pojedinačnih komponenti kombinacije u trenutku prelaska.

Maksimalna preporučena doza lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Zbog hidroklorotiazidne komponente, Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm je kontraindiciran u bolesnika s anurijom (vidjeti dio 4.3) te u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega [brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate* - GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Nije potrebno prilagođavanje inicijalne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

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

Zatajenje srca i bolest koronarnih arterija

Iskustvo primjene kombinacije amlodipina, valsartana i hidroklorotiazida, pogotovo ako se radi o maksimalnim dozama, u bolesnika sa zatajenjem srca ili bolešću koronarnih arterija je ograničeno. Savjetuje se oprez pri primjeni maksimalne doze lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm, (10 mg/320 mg/25 mg) u bolesnika sa zatajenjem srca ili bolešću koronarnih arterija.

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

Zbog ograničenog broja dostupnih podataka u ovoj populaciji bolesnika, u starijih bolesnika se preporučuje oprez, uključujući češće praćenje krvnog tlaka, pogotovo kod primjene maksimalne doze lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm, (10 mg/320 mg/25 mg), kada se stariji hipertenzivni bolesnici koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1) prebacuju na Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm, potrebno je koristiti najnižu dostupnu dozu amlodipina kao komponente.

Pedijatrijska populacija

Nema odgovarajuće primjene lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm u pedijatrijskoj populaciji (bolesnici mlađi od 18 godina) za indikaciju esencijalne hipertenzije.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm može se uzeti s hranom ili bez nje.

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

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari, druge derivate sulfonamida, derivate dihidropiridina, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- oštećenje jetre, bilijarna ciroza ili kolestaza

- teško oštećenje bubrega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurija, bolesnici na dijalizi
- istodobna primjena lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- refrakтерна hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcijemija i simptomatska hiperuricemija
- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i aortalna stenoza visokog stupnja)
- hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

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

U bolesnika sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenjem volumena tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, moguća je pojava simptomatske hipotenzije nakon uvođenja lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm. Snižene razine natrija i/ili volumena tekućine treba korigirati prije početka liječenja lijekom Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm.

Ako se uz Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm pojavi izrazita hipotenzija, bolesnika je potrebno poleći na leđa te mu, po potrebi, dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti nakon stabilizacije krvnog tlaka.

Promjene elektrolita u serumu

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

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

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

Valsartan

Ne preporučuje se istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povišiti razine kalija (heparin, itd.). Po potrebi se može provesti kontrola razine kalija.

Hidroklorotiazid

Liječenje lijekom Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm smije se započeti tek nakon korigiranja hipokalijemije i eventualne prateće hipomagnezijemije. Tiazidski diuretici mogu uzrokovati novi nastup ili egzacerbaciju postojeće hipokalijemije. Tiazidske diuretike treba s oprezom primjenjivati u bolesnika sa stanjima koja uključuju pojačani gubitak kalija, na primjer nefropatije s gubitkom soli i prerenalnog (kardiogenog) oštećenja bubrežne funkcije. Ako se hipokalijemija razvije tijekom terapije hidroklorotiazidom, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm sve dok se ne postigne stabilna korekcija ravnoteže kalija.

Tiazidski diuretici mogu uzrokovati novi nastup hiponatrijemije i hipokloremijske alkalozе ili pogoršati već postojeću hiponatrijemiju. Opažena je hiponatrijemija praćena neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija). Liječenje hidroklorotiazidom smije se započeti tek nakon korekcije već postojeće hiponatrijemije. U slučaju razvoja teškog ili brzog oblika hiponatrijemije tijekom terapije lijekom Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm, liječenje je potrebno prekinuti do normalizacije natrijemije. Sve bolesnike koji primaju tiazidske diuretike potrebno je periodički pratiti zbog moguće neravnoteže elektrolita, osobito kalija, natrija i magnezija.

Oštećenje bubrega

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

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) dozu lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm nije potrebno prilagođavati.

Stenoza bubrežne arterije

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm treba primjenjivati s oprezom u liječenju hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega budući da se u ovih bolesnika mogu povišiti razina uree u krvi te serumski kreatinin.

Transplantacija bubrega

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

Oštećenje jetre

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

Angioedem

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

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II uključujući valsartan (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka valsartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Zatajivanje srca i bolest koronarnih arterija/poslije infarkta miokarda

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

U dugotrajnom, placebo-kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) amlodipina u bolesnika sa zatajivanjem srca ne-ishemijske etiologije III. i IV. stupnja prema NYHA (eng. *New York Heart Association Classification*), amlodipinje bio povezan s povećanim brojem prijava plućnog edema, unatoč značajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajivanja srca u usporedbi s placebom.

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti. Savjetuje se oprez u bolesnika sa zatajivanjem srca i bolešću koronarnih arterija, osobito pri najvišoj dozi lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm, 10 mg/320 mg/25 mg, jer su dostupni podaci u ovoj populaciji bolesnika ograničeni.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska

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

Trudnoća

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

Primarni hiperaldosteronizam

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

Sistemiški eritemski lupus

Prijavljeno je da tiazidni diuretici, uključujući hidroklortiazid, pogoršavaju ili aktiviraju sistemiški eritemski lupus.

Ostali metabolički poremećaji

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

Zbog hidroklortiazidne komponente, Amlodipin/valsartan/hidroklortiazid Genepharm je kontraindiciran u simptomatskoj hiperuricemiji. Hidroklortiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu zbog sniženog klirensa mokraćne kiseline te može uzrokovati ili pogoršati hiperuricemiju, kao i potaknuti pojavu gihta u podložnih bolesnika.

Tiazidi smanjuju izlučivanje kalcija urinom i mogu uzrokovati povremeno i blago povišenje kalcija u serumu u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija.

Amlodipin/valsartan/hidroklortiazid Genepharm je kontraindiciran u bolesnika s hiperkalcijemijom te se smije primjenjivati tek nakon korekcije eventualne, već postojeće hiperkalcijemije. Ako se tijekom liječenja lijekom Amlodipin/valsartan/hidroklortiazid Genepharm razvije hiperkalcijemija, liječenje treba prekinuti. Tijekom liječenja s tiazidima potrebno je periodički pratiti razine kalcija u serumu. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Primjenu tiazida treba prekinuti prije izvođenja testova paratiroidne funkcije.

Fotosenzitivnost

Prijavljeni su slučajevi fotosenzitivnih reakcija povezanih s tiazidskim diureticima (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja lijekom Amlodipin/valsartan/hidroklortiazid Genepharm javi fotosenzitivna reakcija, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sulfonamid hidroklortiazid povezuje se s idiosinkratskom reakcijom koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, akutnom prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup gubitka oštine vida ili pojavu boli oka i tipično se javljaju unutar nekoliko sati do tjedan dana nakon početka liječenja.

Primarno liječenje sastoji se od prekida primjene hidroklortiazida što je brže moguće. Ako očni tlak ostane nekontroliran, biti će potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Faktori rizika za razvoj akutnoga glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergije na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Općenito

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

Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

Zbog ograničenog broja dostupnih podataka u ovoj populaciji, u starijih bolesnika se preporučuje oprez, uključujući češće praćenje krvnog tlaka, posebno pri najvišoj dozi lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm, 10 mg/320 mg/25 mg.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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

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

Nemelanomski rak kože

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

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

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Ipak, važno je uzeti u obzir da Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm može povećati hipotenzivni učinak drugih antihipertenzivnih lijekova.

Istodobna primjena nije preporučena

Pojedinačna komponenta lijeka Amlodipin/ valsartan/ hidroklorotiazid Genepharm	Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima	Učinak interakcije s drugim lijekovima
Valsartan i HCT	<i>Litij</i>	Prijavljeni su slučajevi reverzibilnog povećanja koncentracije litija u serumu te toksičnost tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima, antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan ili tiazide. Budući da je bubrežni klirens litija smanjen uporabom tiazida, rizik od toksičnosti litija vjerojatno se može dodatno povećati primjenom lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm. Stoga, tijekom istodobne primjene preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija litija u serumu
Valsartan	<i>Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razine kalija</i>	Ako se smatra nužnim primijeniti lijek koji utječe na razine kalija u kombinaciji s valsartanom, savjetuje se često praćenje razina kalija u plazmi.
Amlodipin	<i>Grejp ili sok od grejpa</i>	Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učinkom na snižavanje krvnog tlaka.

Oprez je potreban kod istodobne primjene

Pojedinačna komponenta lijeka	Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima	Učinak interakcije s drugim lijekovima
-------------------------------	--	--

Amlodipin/ valsartan/ hidroklorotiazid Genepharm		
Amlodipin	<i>CYP3A4 inhibitori</i> (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir)	Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga bi moglo biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.
	<i>CYP3A4 induktori</i> (antikonvulzivni lijekovi [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [gospina trava])	Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>).
	<i>Simvastatin</i>	Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.
	<i>Dantrolen (infuzija)</i>	U životinja je opažena letalna ventrikulama fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala poput amlodipina u bolesnika podložnih na malignu hipertermiju i u zbrinjavanju maligne hipertermije.
	<i>Takrolimus</i>	Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi sa izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.
Valsartan i HCT	<i>Nesteroidni protuupalni lijekovi</i>	Pri istodobnoj primjeni, NSAIL-i mogu oslabiti antihipertenzivni učinak i antagonista angiotenzina

	<i>(NSAIL-i), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore), acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAIL-e</i>	II i hidroklorotiazida. Osim toga, istodobna primjena lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm i NSAIL-a može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja razine kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.
Valsartan	<i>Inhibitori prijenosnika unosa (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir)</i>	Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja na ljudskom tkivu jetre pokazuju da je valsartan supstrat jetrenog unosnog prijenosnika OATP1B1 i jetrenog efluksnog prijenosnika MRP2. Istodobna primjena inhibitora prijenosnika unosa (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu.
HCT	<i>Alkohol, barbiturati ili narkotici</i>	Istodobna primjena tiazidskih diuretika s lijekovima koji također imaju učinak sniženja krvnog tlaka (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava ili direktnom vazodilatacijom) može potencirati ortostatsku hipotenziju.
	<i>Amantadin</i>	Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu povećati rizik od nuspojava uzrokovanih amantadinom.
	<i>Antikolinergijski lijekovi i drugi lijekovi koji utječu na motilitet želuca</i>	Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može se povećati antikolinergijskim lijekovima (npr. atropin, biperiden), vjerojatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Nasuprot tome, predviđa se da prokinetički lijekovi, kao što su cisapridi, mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.
	<i>Antidijabetički lijekovi (npr. inzulin i oralni antidijabetički lijekovi) – Metformin</i>	Tiazidi mogu promijeniti toleranciju na glukozu. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu antidijabetičkih lijekova. Metformin treba oprezno primjenjivati zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.
	<i>Beta-blokatori i diazoksid</i>	Istodobna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s beta-blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.
	<i>Ciklosporin</i>	Istodobno liječenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija gihta.

<i>Citotoksični lijekovi</i>	Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosamid, metotreksat) putem bubrega i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.
<i>Glikozidi digitalisa</i>	Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvane tiazidima mogu se javiti kao nuspojave koje pogoduju nastupu srčanih aritmija izazvanih digitalisom.
<i>Jodna kontrastna sredstva</i>	U slučaju dehidracije izazvane diuretikom, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno kod primjene visokih doza proizvoda s jodom. Bolesnike je prije primjene potrebno rehidrirati.
<i>Ionsko-izmjenjivačke smole</i>	Kolestiramin ili kolestipol smanjuju apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid. To može rezultirati subterapijskim učincima tiazidnih diuretika. Međutim, postupnim doziranjem hidroklorotiazida i smole tako da se hidroklorotiazid primjenjuje najmanje 4 sata prije ili 4 - 6 sati nakon primjene smola, moguće je svesti interakciju na najmanju moguću mjeru.
<i>Lijekovi koji utječu na razinu kalija u serumu</i>	Istodobna primjena diuretika koji povećavaju izlučivanje kalija, kortikosteroida, laksativa, adrenokortikotropnog hormona (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G i derivata salicilne kiseline ili antiaritmika, može povećati hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida. Ako će se ti lijekovi propisivati s kombinacijom amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi.
<i>Lijekovi koji utječu na razinu natrija u serumu</i>	Hiponatrijemijski učinak diuretika može se dodatno pojačati istodobnom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. U slučaju dugotrajne primjene tih lijekova nužan je oprez.
<i>Lijekovi koji bi mogli izazvati pojavu torsades de pointes</i>	Zbog rizika od hipokalijemije potreban je oprez prilikom primjene hidroklorotiazida kad je povezan s primjenom lijekova koji mogu izazvati pojavu <i>torsades de pointes</i> , osobito antiaritmikima klase Ia i klase III i nekim antipsihoticima.
<i>Lijekovi koji se koriste za liječenje gihta (probenecid,</i>	Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozuričkih lijekova budući da hidroklorotiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu.

sulfinpirazon i alopurinol)	Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena s tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.
<i>Metildopa</i>	Postoje izolirana izvješća o hemolitičkoj anemiji prilikom istodobne primjene hidroklorotiazida i metildope.
<i>Nedepolarizirajući relaksansi skeletnih mišića (npr. tubokurarin)</i>	Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju djelovanje derivata kurarea.
<i>Ostali antihipertenzivni lijekovi</i>	Tiazidi pojačavaju antihipertenzivno djelovanje drugih antihipertenzivnih lijekova (npr. gvanetidin, metildopa, beta-blokatori, vazodilatatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori, ARB-i i direktni inhibitori renina).
<i>Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hidroklorotiazid može smanjiti odgovor na presorne amine kao što je noradrenalin. Klinički značaj tog učinka nije siguran i nije dostatan da bi se isključila njihova primjena.
<i>Vitamin D and kalcijeve soli</i>	Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s vitaminom D ili s kalcijevim solima može potencirati povišenje kalcija u serumu. Istodobna primjena diuretika tiazidnog tipa može dovesti do hiperkalcijemije u bolesnika predisponiranih za hiperkalcijemiju (npr. hiperparatiroidizam, malignom ili stanja posredovana vitaminom D) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcija.

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Amlodipin

Sigurnost amlodipina u ljudskoj trudnoći nije utvrđena. U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Primjena u

trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

Valsartan

Primjena antagonista angiotenzina II receptora (AIIRA - engl. angiotensin II receptor antagonists) se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4).
Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

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

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

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

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

Hidroklorotiazid

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

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

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

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

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 - 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tijekom dojenja. Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u

visokim dozama koji uzrokuju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje majčinog mlijeka. Primjena lijeka Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm uzima tijekom dojenja, doze moraju biti najmanje moguće. Tijekom dojenja je poželjno alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Plodnost

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

Valsartan

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

Amlodipin

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

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

4.8. Nuspojave

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

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave, navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, odnose se na Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Geneparm (kombinacija amlodipin/valsartan/HCT) i amlodipin, valsartan i HCT pojedinačno.

Vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$; vrlo rijetko: $< 1/10\,000$; nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave	Učestalost			
		Amlodipin/valsartan/HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)	-	-	-	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Agranulocitoza, zatajenje koštane srži	-	-	-	Vrlo rijetko
	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	-	-	Nepoznato	-
	Hemolitička anemija	-	-	-	Vrlo rijetko
	Leukopenija	-	Vrlo rijetko	-	Vrlo rijetko
	Neutropenija	-	-	Nepoznato	-
	Trombocitopenija, ponekad s purpurom	-	Vrlo rijetko	Nepoznato	Rijetko
	Aplastična anemija	-	-	-	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	-	Vrlo rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija	Manje često	-	-	-
	Hiperkalcijemija	Manje često	-	-	Rijetko
	Hiperglikemija	-	Vrlo rijetko	-	Rijetko
	Hiperlipidemija	Manje često	-	-	-

	Hiperuricemija	Manje često	-	-	Često
	Hipokloremijska alkalozia	-	-	-	Vrlo rijetko
	Hipokalijemija	Često	-	-	Vrlo često
	Hipomagnezijemija	-	-	-	Često
	Hiponatrijemija	Manje često	-	-	Često
	Pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja	-	-	-	Rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	-	Manje često	-	Rijetko
	Nesanica/poremećaji spavanja	Manje često	Manje često	-	Rijetko
	Promjene raspoloženja	-	Manje često	-	-
	Konfuzija	-	Rijetko	-	-
Poremećaji živčanog sustava	Poremećaji koordinacije	Manje često	-	-	-
	Omaglica	Često	Često	-	Rijetko
	Posturalna omaglica, omaglica uslijed tjelesnog napora	Manje često	-	-	-
	Disgeuzija	Manje često	Manje često	-	-
	Ekstrapiramidni sindrom	-	Nepoznato	-	-
	Glavobolja	Često	Često	-	Rijetko
	Hipertonija	-	Vrlo rijetko	-	-
	Letargija	Manje često	-	-	-
	Parestezija	Manje često	Manje često	-	Rijetko
	Periferna neuropatija, neuropatija	Manje često	Vrlo rijetko	-	-
	Somnolencija	Manje često	Često	-	-
	Sinkopa	Manje često	Manje često	-	-
	Tremor	-	Manje često	-	-
	Hipoestezija	-	Manje često	-	-
Poremećaji oka	Akutni glaukom zatvorenog kuta	-	-	-	Nepoznato
	Poremećaji vida	-	Manje često	-	-
	Oštećenje vida	Manje često	Manje često	-	Rijetko
	Efuzija žilnice	-	-	-	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	-	Manje često	-	-

	Vrtoglavica	Manje često	-	Manje često	-
Srčani poremećaji	Palpitacije	-	Često	-	-
	Tahikardija	Manje često	-	-	-
	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsa)	-	Vrlo rijetko	-	Rijetko
	Infarkt miokarda	-	Vrlo rijetko	-	-
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine	-	Često	-	-
	Hipotenzija	Često	Manje često	-	-
	Ortostatska hipotenzija	Manje često	-	-	Često
	Flebitis, tromboflebitis	Manje često	-	-	-
	Vaskulitis	-	Vrlo rijetko	Nepoznato	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često	-
	Dispneja	Manje često	Manje često	-	-
	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)	-	-	-	Vrlo rijetko
	Respiratorni distres, plućni edem, pneumonitis	-	-	-	Vrlo rijetko
	Rinitis	-	Manje često	-	-
	Nadraženost grla	Manje često	-	-	-
Poremećaji probavnog sustava	Nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu	Manje često	Često	Manje često	Rijetko
	Zadah iz usta	Manje često	-	-	-
	Promijenjene navike pražnjenja crijeva	-	Manje često	-	-
	Konstipacija	-	-	-	Rijetko
	Smanjen apetit	-	-	-	Često
	Proljev	Manje često	Manje često	-	Rijetko
	Suha usta	Manje često	Manje često	-	-
	Dispepsija	Često	Manje često	-	-
	Gastritis	-	Vrlo rijetko	-	-
	Hiperplazija gingive	-	Vrlo rijetko	-	-
	Mučnina	Manje često	Često	-	Često

	Pankreatitis	-	Vrlo rijetko	-	Vrlo rijetko
	Povraćanje	Manje često	Manje često	-	Cesto
	Intestinalni angioedem	-	-	Vrlo rijetko	-
Poremećaji jetre i žuči	Poremećeni testovi jetrene funkcije, uključujući povišen bilirubin u krvi	-	Vrlo rijetko**	Nepoznato	-
	Hepatitis	-	Vrlo rijetko	-	-
	Intrahepatična kolestaza, žutica	-	Vrlo rijetko	-	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	-	Manje često	-	-
	Angioedem	-	Vrlo rijetko	Nepoznato	-
	Bulozni dermatitis	-	-	Nepoznato	-
	Reakcije slične kožnom eritematoznom lupusu, reaktivacija kožnog eritematoznog lupusa	-	-	-	Vrlo rijetko
	Multiformni eritem	-	Vrlo rijetko	-	Nepoznato
	Egzantem	-	Manje često	-	-
	Hiperhidroza	Manje često	Manje često	-	-
	Fotosenzitivna reakcija*	-	Vrlo rijetko	-	Rijetko
	Svrbež	Manje često	Manje često	Nepoznato	-
	Purpura	-	Manje često	-	Rijetko
	Osip	-	Manje često	Nepoznato	Često
	Promjena boje kože	-	Manje često	-	-
	Urtikarija i druge vrste osipa	-	Vrlo rijetko	-	Cesto
	Nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza	-	Nepoznato	-	Vrlo rijetko
	Eksfolijativni dermatitis	-	Vrlo rijetko	-	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko	-	-

	Quinckeov edem	-	Vrlo rijetko	-	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	-	Manje često	-	-
	Bol u leđima	Manje često	Manje često	-	-
	Oticanje zglobova	Manje često	-	-	-
	Spazam mišića	Manje često	Manje često	-	Nepoznato
	Mišićna slabost	Manje često	-	-	-
	Mijalgija	Manje često	Manje često	Nepoznato	-
	Bol u udovima	Manje često	-	-	-
	Oticanje gležnjeva	-	Često	-	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Povišen kreatinin u krvi	Manje često	-	Nepoznato	-
	Poremećaj mikturicije	-	Manje često	-	-
	Nokturija	-	Manje često	-	-
	Polakiurija	Često	Manje često	-	-
	Bubrežna disfunkcija	-	-	-	Nepoznato
	Akutno zatajenje bubrega	Manje često	-	-	Nepoznato
	Zatajenje i oštećenje bubrega	-	-	Nepoznato	Rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija	Manje često	Manje često	-	Često
	Ginekomastija	-	Manje često	-	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Abazija, poremećaj načina hoda	Manje često	-	-	-
	Astenija	Manje često	Manje često	-	Nepoznato
	Nelagoda, malaksalost	Manje često	Manje često	-	-
	Umor	Često	Često	Manje često	-
	Bol u prsima koja nije povezana sa srcem	Manje često	Manje često	-	-
	Edem	Često	Često	-	-
	Bol	-	Manje često	-	-
	Pireksija	-	-	-	Nepoznato
Pretrage	Povišeni lipidi	-	-	-	Vrlo često
	Povišena dušična urea u krvi	Manje često	-	-	-
	Povišena mokraćna kiselina u krvi	Manje često	-	-	-

Glikozurija	-	-	-	Rijetko
Sniženi kalij u krv	Manje često	-	-	-
Povišeni kalij u krv	-	-	Nepoznato	-
Povećanje tjelesne težine	Manje često	Manje često	-	-
Smanjenje tjelesne težine	-	Manje često	-	-

* Vidjeti dio 4.4 Fotosenzitivnost

** Uglavnom upućuje na kolestazu

Opis odabranih nuspojava

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Simptomi

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

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

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

Amlodipin

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

Amlodipin se ne može ukloniti hemodijalizom.

Valsartan

Valsartan se ne može ukloniti hemodijalizom.

Hidroklorotiazid

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

Stupanj uklanjanja hidroklorotiazida hemodijalizom nije utvrđen.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

U 8. tjednu, srednje vrijednosti sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka bile su 39,7/24,7 mmHg s amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom, 32,0/19,7 mmHg s valsartanom/hidroklorotiazidom, 33,5/21,5 mmHg s amlodipinom/valsartanom te 31,5/19,5

mmHg s amlodipinom/hidroklorotiazidom. Sniženje dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka postignuto trojnom kombinacijskom terapijom bilo je statistički superiornije od onoga postignutog bilo kojem od tri dvojna kombinacijska liječenja. Sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka postignuto amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom bilo je 7,6/5,0 mmHg veće nego ono s valsartanom/hidroklorotiazidom, 6,2/3,3 mmHg veće od onog s amlodipinom/valsartanom te 8,2/5,3 mmHg veće od onog s amlodipinom/hidroklorotiazidom. Potpuni učinak na sniženje krvnog tlaka postignut je nakon 2 tjedna primjene najviše doze amlodipina/valsartana/hidroklorotiazida. Statistički veći udjeli bolesnika postigli su kontrolu krvnog tlaka ($<140/90$ mmHg) s amlodipinom/valsartanom/hidroklorotiazidom (71%) u usporedbi s primjenom bilo koje od tri dvojne kombinacijske terapije (45 - 54%) ($p<0,0001$).

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

Amlodipin

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

Kao i kod ostalih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom tjelovježbe (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom ventrikularnom funkcijom liječenih amlodipinom, općenito su pokazala mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dP/dt ili na krajnji dijastolički tlak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu

terapijskih doza zdravim životinjama i ljudima, čak i kada se u ljudi primjenjivao istodobno s beta-blokatorima.

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primjena u hipertenzivnih bolesnika

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

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

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

Valsartan

Mehanizam djelovanja

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

Hidroklorotiazid

Mehanizam djelovanja

Primamo mjesto djelovanja tiazidskih diuretika je distalni zavijeni tubul bubrega. Pokazalo se da se u bubrežnoj kori nalazi receptor visokog afiniteta koji služi kao primamo mjesto vezanja za djelovanje tiazidnih diuretika i inhibiciju transporta NaCl-a u distalnom zavijenom tubulu. Tiazidi djeluju putem inhibicije Na⁺Cl⁻ simportera, pretpostavlja se kompeticijom za vezno mjesto Cl⁻, što utječe na mehanizme reapsorpcije elektrolita: direktno se povećava izlučivanja natrija i klorida u otprilike jednakoj mjeri, a indirektno, putem ovog diuretskog djelovanja, dolazi do smanjenja volumena plazme, s posljedičnim povećanjem plazmatske aktivnosti renina, lučenjem aldosterona i gubitkom kalija mokraćom te sniženjem kalija u serumu.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833 odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (engl. *odds ratio*, OR) od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

Ostalo:

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja

ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i ARB-ove. ACE inhibitori i ARB-ovi stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (vidjeti dio 4.4).

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Linearnost

Amlodipin, valsartan i hidroklorotiazid pokazuju linearnu farmakokinetiku.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

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

Amlodipin

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Valsartan

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ oko 9 h). Valsartan se primarno eliminira stolicom (oko 83% doze) i mokraćom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,621/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvijek valsartana je 6 sati.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

Hidroklorotiazid se eliminira uglavnom kao nepromijenjen lijek.

Eliminacija

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

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici (ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe (65 godina ili više)

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u mladih i starijih bolesnika. U starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina, što uzrokuje povećanja AUC-a i poluvijek eliminacije. Srednja sistemska vrijednost AUC-a valsartana viša je za 70% u starijih osoba u odnosu na mlađe osobe, te je stoga nužan oprez pri povećavanju doze.

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

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

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

Oštećenje bubrega

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

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

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

Oštećenje jetre

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

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

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

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

Amlodipin

Reproduktivna toksikologija

Reproduktivne studije provedene u štakora i miševa pokazale su odgodu okota, produljeno trajanje poroda i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su oko 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

Poremećaj plodnosti

Nisu pokazani učinci na plodnost štakora koji su primali amlodipin (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od najviše 10 mg/kg/dan (8 puta više* od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m²). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana primali amlodipinbesilat u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, u plazmi su nađeni sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron, kao i smanjenja gustoće sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza

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

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

* na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

Valsartan

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

U štakora su doze toksične za majku (600 mg/kg/dan) tijekom posljednjih dana gestacije i laktacije dovele do nižeg preživljavanja, nižeg prinosa težine i odgođenog razvoja (odvojenost ušne školjke i otvaranje slušnog kanala) u mladunčadi (vidjeti dio 4.6). Takve doze u štakora (600 mg/kg/dan) su približno 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi izražene u mg/m^2 (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) u štakora su uzrokovale sniženje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita), i dokazale promjene bubrežne hemodinamike (lagano povišen dušik iz ureje u krvi te bubrežna tubularna hiperplazija i bazofilija u mužjaka). Takve doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) otprilike su 6 i 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m^2 (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

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

Hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica također je uočena u obje vrste. Smatra se da su sve promjene bile posljedica farmakološkog djelovanja valsartana koji izaziva produljenu hipotenziju, osobito u marmoseta. Kod primjene terapijskih doza valsartana u ljudi čini se da hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica nema nikakav značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalična

Krospovidon

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Film ovojnica

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol/polietilen glikol (E1521), talk (E553b).

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol/polietilen glikol (E1521), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol/polietilen glikol (E1521), žuti željezov oksid (E172), talk (E553b).

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol/polietilen glikol (E1521), žuti željezov oksid (E172), talk (E553b).

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol/polietilen glikol (E1521), žuti željezov oksid (E172), talk (E553b).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Za PVC/PVDC/aluminijske blistere

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Blistere čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Za PVC/PCTFE/aluminijske blistere

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u blisterima radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Za aluminij/aluminij blistere

Ovaj lijek ne zahtjeva čuvanje na određenoj temperaturi; čuvati u blisterima radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminijski blisteri, PVC/PCTFE/aluminijski blisteri i aluminijski/aluminijski blisteri.

Veličine pakiranja:

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

56 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

98 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genepharm S.A.

18th km Marathonos Avenue

15351 Pallini

Grčka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-519919828

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-539208605

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-617557135

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-590696260

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid Genepharm 10 mg/320 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-800929670

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

05. travnja 2022./ 09. lipnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. ožujka 2026.