Sp. zn. sukls137912/2022

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valtricom 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
Valtricom 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
Valtricom 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
Valtricom 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*5 mg/160 mg/12,5 mg:*
Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.
*5 mg/160 mg/25 mg:*
Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.
*10 mg/160 mg/12,5 mg:*
Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.
*10 mg/160 mg/25 mg:*
Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.
*10 mg/320 mg/25 mg:*
Jedna potahovaná tableta obsahuje amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas), valsartanum 320 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

*5 mg/160 mg/12,5 mg:*
Bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým znakem K1 na jedné straně tablety, rozměry přibližně 13 × 8 mm.
*5 mg/160 mg/25 mg:*
Světle žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým znakem K3 na jedné straně tablety, rozměry přibližně 13 × 8 mm.
*10 mg/160 mg/12,5 mg:*
Růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým znakem K2 na jedné straně tablety, rozměry přibližně 13 × 8 mm.
*10 mg/160 mg/25 mg:*
Hnědo-žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým znakem K4 na jedné straně tablety, rozměry přibližně 13 × 8 mm.
*10 mg/320 mg/25 mg:*
Hnědo-červené, oválné, bikonvexní potahované tablety, rozměry přibližně 18 × 9 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

## 4.1 Terapeutické indikace

Substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je uspokojivě kontrolován kombinací amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu (HCT), podávanou pomocí jednosložkových přípravků, nebo pomocí dvousložkového a jednosložkového přípravku.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Valtricom je jedna tableta denně, užívaná nejlépe ráno.

Před převedením na přípravek Valtricom mají být pacienti kompenzováni na stálých dávkách monokomponentních přípravků užívaných ve stejný čas. Dávka přípravku Valtricom má být stanovena na základě dávek jednotlivých složek kombinace v době převádění.

Maximální doporučená dávka přípravku Valtricom je 10 mg/320 mg/25 mg.

Speciální populace

*Porucha funkce ledvin*

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Valtricom kontraindikován u pacientů s anurií (viz bod 4.3) a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (hodnota glomerulární filtrace (GFR) < 30 ml/min/1,73 $m^2$) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2).

*Porucha funkce jater*

S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Valtricom kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka valsartanu 80 mg, a proto není přípravek Valtricom pro tuto skupinu pacientů vhodný (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebyla stanovena doporučená dávka amlodipinu. Při změně terapie u vhodných pacientů s hypertenzí (viz bod 4.1) s poruchou funkce jater na přípravek Valtricom musí být podán kombinovaný přípravek s nejnižší dostupnou dávkou amlodipinu.

*Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční*

Existuje omezená zkušenost s užíváním přípravku Valtricom, zvláště v maximální dávce, u pacientů se srdečním selháním nebo ischemickou chorobou srdeční. U pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční se doporučuje opatrnost, především při užití maximální dávky přípravku Valtricom, 10 mg/320 mg/25 mg.

*Starší pacienti (65 let nebo více)*

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, především při užití maximální dávky přípravku Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data pro tuto skupinu pacientů jsou omezená. Při změně terapie u vhodných pacientů s hypertenzí (viz bod 4.1) na přípravek Valtricom musí být podán kombinovaný přípravek s nejnižší dostupnou dávkou amlodipinu.

*Pediatrická populace*

Užívání přípravku Valtricom u pediatrické populace (pacienti mladší 18 let) v indikaci esenciální

hypertenze není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Valtricom je možné užívat s jídlem nebo bez jídla.

Tablety se polykají celé, zapíjejí se trochou vody, a to ve stejný čas každý den, nejlépe ráno.

## 4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivé látky, jiné deriváty sulfonamidů, dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza.
- Těžká porucha funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$), anurie a dialyzovaní pacienti.
- Souběžné užití amlodipinu/valsartanu/hydrochlorothiazidu s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73$m^2$) (viz body 4.5 a 5.1).
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce levokomorového odtoku (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí objemu
Nadměrná hypotenze, včetně ortostatické hypotenze, byla v kontrolované studii na pacientech se středně těžkou až těžkou nekomplikovanou hypertenzí pozorována u 1,7 % pacientů léčených maximální dávkou amlodipinu/valsartanu/hydrochlorothiazidu (10 mg/320 mg/25 mg) ve srovnání s 1,8 % pacientů léčených kombinací valsartan/hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % léčených kombinací amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) a 0,2 % léčených kombinací hydrochlorothiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolemií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby amlodipinem/valsartanem/hydrochlorothiazidem. Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid má být užíván pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolemie.

Jestliže se u pacienta užívajícího amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid objeví nadměrná hypotenze, má být uložen do polohy vleže, a pokud je to nutné, má dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Jakmile je krevní tlak stabilizován, je možné pokračovat v léčbě.

Změny sérových elektrolytů

*Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid*

V kontrolované studii amlodipinu/valsartanu/hydrochlorothiazidu se u mnoha pacientů opačné účinky 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu na sérovou hladinu draslíku přibližně vyrovnaly. U jiných pacientů mohl být dominantní jeden či druhý účinek. Pravidelné stanovení sérových elektrolytů má být prováděno ve vhodných intervalech k detekci elektrolytové nerovnováhy.

Pravidelné stanovení elektrolytů a především draslíku v séru má být prováděno ve vhodných intervalech tak, aby byla detekována možná elektrolytová nerovnováha, a to zvláště u pacientů s jinými rizikovými faktory, jako jsou zhoršená funkce ledvin, léčba jinými léčivými přípravky nebo anamnéza elektrolytové nerovnováhy v minulosti.

*Valsartan*

Souběžné použití s doplňky stravy obsahující kalium, kalium šetřícími diuretiky, náhražkami soli obsahujícími kalium nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.), není doporučeno. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

*Hydrochlorothiazid*

Léčba amlodipinem/valsartanem/hydrochlorothiazidem má být zahájena pouze po úpravě hypokalemie a hypomagnesemie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalemie nebo zhoršit již existující hypokalemii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenální (kardiogenní) poruchou funkce ledvin, má být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalemie, má být podávání kombinace amlodipinu/valsartanu/hydrochlorothiazidu přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatremie a hypochloremické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatremii. Byla pozorována hyponatremie doprovázená neurologickými příznaky (nauzea, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem má být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatremie. V případě závažné nebo rychlé hyponatremie, vyvíjející se během léčby kombinací amlodipinu/valsartanu/hydrochlorothiazidu, má být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natremie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Porucha funkce ledvin

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě kombinací amlodipinu/valsartanu/hydrochlorothiazidu je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů (včetně draslíku), kreatininu a kyseliny močové. Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupujících dialýzu (viz bod 4.3).

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 $m^2$) není nutná úprava dávky kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid.

Stenóza renální arterie

Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid má být používána s opatrností při léčbě hypertenze u pacientů s jednostrannou nebo oboustrannou stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny, vzhledem k tomu, že u těchto pacientů může dojít k nárůstu hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru.

Transplantace ledvin

Dosud nejsou zkušenosti s bezpečným podáváním kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

Valsartan je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí. Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu

a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, doporučená dávka u těchto pacientů nebyla stanovena. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka 80 mg valsartanu, z tohoto důvodu není kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid vhodná pro tuto skupinu pacientů (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Angioedém

U pacientů léčených valsartanem byl hlášen angioedém včetně otoku hrtanu a hlasivek, který způsobuje obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hltanu a/nebo jazyka. Někteří z těchto pacientů již prodělali angioedém s jinými léčivými přípravky, včetně ACE inhibitorů. Pokud se objeví angioedém, léčba kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid má být okamžitě přerušena a přípravek nemá být znovu podáván.

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční/stav po infarktu myokardu

U citlivých jedinců je možné předpokládat změny funkce ledvin jako důsledek inhibice renin- angiotensin-aldosteronového systému. Léčba ACE inhibitory a antagonisty angiotensinových receptorů byla u pacientů s těžkým srdečním selháním, jejichž funkce ledvin závisí na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému, doprovázena oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo úmrtím. Podobné výsledky byly hlášeny s valsartanem. Hodnocení pacientů se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu má vždy zahrnovat posouzení funkce ledvin.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie třídy III a IV dle NYHA (New York Heart Association Classification) byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému navzdory nesignifikantnímu rozdílu v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům se srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční, především při použití maximální dávky kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid, 10 mg/320 mg/25 mg, protože pro tuto skupinu pacientů jsou dostupná jen omezená data.

Stenóza aortální a mitrální chlopně

Jako u všech ostatních vasodilatačních přípravků je u pacientů s mitrální stenózou nebo signifikantní aortální stenózou, která není vysokého stupně, zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni valsartanem, antagonistou angiotensinu II, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivován. Proto není užívání kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid u této skupiny pacientů doporučeno.

Systémový lupus erythematodes

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematodes.

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukosovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávek insulinu či perorálních antidiabetik.

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid kontraindikována u symptomatické hyperurikemie. Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikemii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují exkreci vápníku močí a mohou způsobovat intermitentní a mírnou elevaci sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid je kontraindikována u pacientů s hyperkalcemií a má být užívána pouze po úpravě již existující hyperkalcemie. Podávání kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcemie. Sérové hladiny vápníku mají být během léčby thiazidy pravidelně monitorovány. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem skryté hyperparatyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu k jiným antagonistům receptoru pro angiotensin II. Hypersenzitivní reakce vůči hydrochlorothiazidu je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Starší osoby (65 let a starší)

U starších jedinců je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, a to především při použití maximální dávky kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro

angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotosenzitivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita
Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Valtricom vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro kombinaci amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid nebyly provedeny žádné formální studie interakcí s jinými léčivými přípravky. V tomto bodu jsou proto uvedeny pouze informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou známé pro jednotlivé léčivé látky přípravku.

Je nicméně důležité vzít v potaz, že kombinaci amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid může zvyšovat hypotenzní účinek jiných antihypertenziv.

Souběžné podávání se nedoporučuje

| **Jednotlivá složka kombinace amlodipin/valsartan /hydrochlorothiazid** | **Známá interakce s následujícími látkami** | **Vliv interakce s jinými léčivými přípravky** |
|---|---|---|
| Valsartan and HCT | Lithium | Při souběžném podávání lithia s ACE inhibitory, antagonisty receptorů pro angiotensin II včetně valsartanu nebo thiazidů, bylo popsáno reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru |

| | | |
|---|---|---|
| | | a jeho toxické účinky. Riziko toxicity s kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid může být pravděpodobně dále zvýšeno tím, že thiazidy snižují renální clearance lithia. Při souběžném užívání se proto doporučuje pečlivé sledování hladiny lithia. |
| Valsartan | Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium, náhražky solí obsahující kalium a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku | Jestliže je považováno za nezbytné předepisovat léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem, doporučuje se časté monitorování hladin draslíku v plazmě. |
| Amlodipin | Grapefruit nebo grapefruitová šťáva | Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku. |

Souběžné podávání, které vyžaduje opatrnost

| **Jednotlivá složka kombinace amlodipin/valsartan /hydrochlorothiazid** | **Známá interakce s následujícími látkami** | **Vliv interakce s jinými léčivými přípravky** |
|---|---|---|
| Amlodipin | Inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) | Souběžné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších jedinců. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit. |
| | Induktory CYP3A4 (antiepileptika, [např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]) | Při souběžném podávání se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky. |
| | Simvastatin | Souběžné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně. |
| | Dantrolen (infuze) | U zvířat byly po podání verapamilu |

| | | |
|---|---|---|
| | | a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin. |
| Valsartan a HCT | Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina (> 3 g/den), neselektivní NSAID | NSAID mohou oslabit antihypertenzní účinek antagonistů angiotensinu II a hydrochlorothiazidu, jestliže jsou podávány souběžně. Navíc souběžné podání kombinace amlodipinu/valsartanu/hydrochlorothiazide a NSAID může vést ke zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Z tohoto důvodu se na začátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí, stejně jako adekvátní hydratace pacienta. |
| Valsartan | Inhibitory membránového přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) | Výsledky z *in vitro* studie na lidské jaterní tkáni naznačují, že valsartan je substrátem jaterního přenašeče OATP1B1 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Souběžné podávání inhibitorů přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu. |
| HCT | Alkohol, barbituráty nebo narkotika | Souběžné podávání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilatací) může potencovat ortostatickou hypotenzi. |
| | Amantadin | Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. |
| | Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku | Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se přepokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik. |
| | Antidiabetika (např. insulin a perorální antidiabetika) | Thiazidy mohou změnit glukosovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná. |
| | Metformin | Metformin má být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktázové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem. |
| | Betablokátory a diazoxid | Souběžné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu. |
| | Cyklosporin | Souběžná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko |

| | | |
|---|---|---|
| | | hyperurikemie a komplikací typu dny. |
| | Cytotoxické látky | Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosfamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek. |
| | Digitalisové glykosidy | Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem. |
| | Jodové kontrastní látky | V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti mají být před podáním rehydratováni. |
| | Iontoměniče | Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid je snížena kolestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4 - 6 hodin po podání pryskyřic, má teoreticky minimalizovat interakci. |
| | Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu draslíku | Hypokalemizující účinky hydrochlorothiazidu mohou být zesíleny souběžným podáním kalium-deplečních diuretik, kortikosteroidů, laxativ, adrenokortikotropního hormonu (ACTH), amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G a derivátů kyseliny salicylové nebo antiarytmik. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací amlodipin /valsartan /hydrochlorothiazid, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku. |
| | Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku | Hyponatremické účinky diuretik mohou být zesíleny souběžným podáním léčivých přípravků, jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků. |
| | Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes | Vzhledem k riziku hypokalemie má být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se souběžným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat torsades de pointes, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik. |
| | Léčivé přípravky používané k léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol) | Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfinpyrazonu může být též zapotřebí.<br>Souběžné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu. |
| | Metyldopa | Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anemie vyskytující se při souběžném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy. |
| | Nedepolarizující periferní myorelaxancia | Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek derivátů kurare. |

| | | |
|---|---|---|
| | (např. tubokuranin) | |
| | Další antihypertensiva | Thiazidy zvyšují antihypertenzní účinky dalších antihypertenziv (např. guanetidinu, methyldopy, betablokátorů, vasodilatancií, blokátorů kalciových kanálů, ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin (ARB) a přímých reninových inhibitorů (DRI). |
| | Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin) | Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je norandrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití. |
| | Vitamín D a soli vápníku | Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcemii u pacientů se sklonem k hyperkalcemii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku. |

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí ARB, ACE inhibitorů nebo aliskirenu

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

*Amlodipin*

Bezpečnost amlodipinu během těhotenství nebyla u lidí stanovena. Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Užívání v těhotenství se doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější alternativa a pokud samotné onemocnění nese větší riziko pro matku a plod.

*Valsartan*

Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotensinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru vede

u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotensinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotensinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

*Hydrochlorothiazid*

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfuzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

*Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid*

Zkušenosti s podáním kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě dostupných dat vztahujících se k jednotlivým složkám se nedoporučuje použití kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikována během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3 - 7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení. Hydrochlorothiazid je vylučován do lidského mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka. Používání kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid během kojení se nedoporučuje. Pokud je kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid používána během kojení, dávky mají být co možná nejnižší. Je vhodnější zvolit jinou léčbu s lépe prověřeným bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné klinické studie vlivu kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid na fertilitu.

*Valsartan*

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6násobkem dávky maximální doporučené pro člověka počítáno v $mg/m^2$ (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

*Amlodipin*

Reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií byly hlášeny u některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů. Klinická data ohledně potenciálního vlivu amlodipinu na fertilitu jsou nedostatečná. V jedné studii u potkanů se objevily nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti užívající kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid mají při řízení nebo obsluze strojů myslet na to, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo slabost.

Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti užívající kombinaci amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid a řídí nebo obsluhují stroje, musí vzít na vědomí, že mohou příležitostně trpět závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou, a tudíž může být schopnost jejich reakce zhoršena.

## 4.8 Nežádoucí účinky

- Velmi časté (≥ 1/10)
- Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
- Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
- Velmi vzácné (< 1/10 000)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Bezpečnostní profil kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid uvedený níže je založen na klinických studiích prováděných s kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid a na známém bezpečnostním profilu jednotlivých složek - amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid byla hodnocena v její maximální dávce 10 mg/320 mg/25 mg v jedné kontrolované krátkodobé (8týdenní) studii zahrnující 2 271 pacientů, z nichž 582 užívalo valsartan v kombinaci s amlodipinem a hydrochlorothiazidem. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné a jen zřídka vyžadovaly přerušení léčby. V této studii s aktivní kontrolou byly nejčastějšími důvody přerušení léčby kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid točení hlavy a hypotenze (0,7 %).

V této 8týdenní kontrolované studii nebyly pozorovány při léčbě trojkombinací žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky ve srovnání se známými účinky monoterapie či duální terapie jednotlivými složkami.

V této 8týdenní kontrolované studii byly laboratorní změny pozorované při léčbě kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid mírné a v souladu s farmakologickým účinkem jednotlivých složek. Přítomnost valsartanu v trojité kombinaci snižovala hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky, uvedené dle tříd orgánových systémů a četnosti MedDRA, se týkají kombinace amlodipin/valsartan/HCT a amlodipinu, valsartanu a HCT samostatně.

| **Třída orgánových systémů podle MedDRA** | **Nežádoucí účinky** | **Frekvence** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Amlodipin/ Valsartan/HCT** | **Amlodipin** | **Valsartan** | **HCT** |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů) | Nemelanomový kožní nádor (karcinom bazálních buněk a karcinom dlaždicových buněk | - | - | - | Není známo |
| Poruchy krve a lymfatického | Agranulocytóza, selhání kostní dřeně | - | - | - | Velmi vzácné |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| systému | Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu | - | - | Není známo | - |
| | Hemolytická anemie | - | - | - | Velmi |
| | Leukopenie | - | Velmi | - | Velmi |
| | Neutropenie | - | - | Není známo | - |
| | Trombocytopenie, občas s purpurou | - | Velmi vzácné | Není známo | Vzácné |
| | Aplastická anemie | - | - | - | Není známo |
| Poruchy imunitního systému | Hypersenzitivita | - | Velmi vzácné | Není známo | Velmi vzácné |
| Poruchy metabolismu a výživy | Anorexie | Méně časté | - | - | - |
| | Hyperkalcemie | Méně časté | - | - | Vzácné |
| | Hyperglykemie | - | Velmi | - | Vzácné |
| | Hyperlipidemie | Méně časté | - | - | - |
| | Hyperurikemie | Méně časté | - | - | Časté |
| | Hypochloremická alkalóza | - | - | - | Velmi vzácné |
| | Hypokalemie | Časté | - | - | Velmi časté |
| | Hypomagnesemie | - | - | - | Časté |
| | Hyponatremie | Méně časté | - | - | Časté |
| | Zhoršení metabolického stavu | - | - | - | Vzácné |
| Psychiatrické poruchy | Deprese | - | Méně časté | - | Vzácné |
| | Insomnie/poruchy spánku | Méně časté | Méně časté | - | Vzácné |
| | Změny nálady | - | Méně časté | - | |
| | Zmatenost | - | Vzácné | - | - |
| Poruchy nervového systému | Abnormální koordinace | Méně časté | - | - | - |
| | Závrať | Časté | Časté | - | Vzácné |
| | Posturální závrať, závrať při námaze | Méně časté | - | - | - |
| | Dysgeusie | Méně časté | Méně časté | - | - |
| | Extrapyramidový syndrom | - | Není známo | - | - |
| | Bolest hlavy | Časté | Časté | - | Vzácné |
| | Hypertonie | - | Velmi | - | - |
| | Letargie | Méně časté | - | - | - |
| | Parestezie | Méně časté | Méně časté | - | Vzácné |
| | Periferní neuropatie, neuropatie | Méně časté | Velmi vzácné | - | - |
| | Somnolence | Méně časté | Časté | - | - |
| | Synkopa | Méně časté | Méně časté | - | - |
| | Třes | - | Méně časté | - | - |
| | Hypestezie | - | Méně časté | - | - |
| Poruchy oka | Akutní glaukom s uzavřeným úhlem | - | - | - | Není známo |
| | Porucha zraku | - | Méně časté | - | - |
| | Postižení zraku | Méně časté | Méně časté | - | Vzácné |
| | Choroidální efuze | - | - | - | Není známo |
| Poruchy ucha a | Tinitus | - | Méně časté | - | - |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| labyrintu | Vertigo | Méně časté | - | Méně časté | - |
| Srdeční poruchy | Palpitace | - | Časté | - | - |
| | Tachykardie | Méně časté | - | - | - |
| | Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní) | - | Velmi vzácné | - | Vzácné |
| | Infarkt myokardu | - | Velmi | - | - |
| Cévní poruchy | Zarudnutí | - | Časté | - | - |
| | Hypotenze | Časté | Méně časté | - | - |
| | Ortostatická hypotenze | Méně časté | - | - | Časté |
| | Flebitida, tromboflebitida | Méně časté | - | - | - |
| | Vaskulitida | - | Velmi | Není známo | - |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Kašel | Méně časté | Velmi | Méně časté | - |
| | Dyspnoe | Méně časté | Méně časté | - | - |
| | Respirační nedostatečnost, plicní edém, pneumonitida | - | - | - | Velmi vzácné |
| | Rinitida | - | Méně časté | - | - |
| | Podráždění hrdla | Méně časté | - | - | - |
| | Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4) | - | - | - | Velmi vzácné |
| Gastrointestinální poruchy | Abdominální dyskomfort či bolest v horní části břicha | Méně časté | Časté | Méně časté | Vzácné |
| | Zápach dechu | Méně časté | - | - | - |
| | Změna vyprazdňování | - | Méně časté | - | - |
| | Zácpa | - | - | - | Vzácné |
| | Snížená chuť k jídlu | - | - | - | Časté |
| | Průjem | Méně časté | Méně časté | - | Vzácné |
| | Sucho v ústech | Méně časté | Méně časté | - | - |
| | Dyspepsie | Časté | Méně časté | - | - |
| | Gastritida | - | Velmi | - | - |
| | Hyperplazie dásní | - | Velmi | - | - |
| | Nauzea | Méně časté | Časté | - | Časté |
| | Pankreatitida | - | Velmi | - | Velmi |
| | Zvracení | Méně časté | Méně časté | - | Časté |
| Poruchy jater a žlučových cest | Abnormální jaterní funkční testy, včetně nárůstu hladiny bilirubinu v krvi | - | Velmi vzácné** | Není známo | - |
| | Hepatitida | - | Velmi | - | - |
| | Intrahepatální cholestáza, žloutenka | - | Velmi vzácné | - | Vzácné |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Alopecie | - | Méně časté | - | |
| | Angioedém | - | Velmi | Není známo | - |
| | Bulózní dermatitida | - | - | Není známo | - |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes | - | - | - | Velmi vzácné |
| | Erythema multiforme | - | Velmi | - | Není známo |
| | Exantém | - | Méně časté | - | - |
| | Hyperhidróza | Méně časté | Méně časté | - | - |
| | Fotosenzitivní reakce* | - | Velmi vzácné | - | Vzácné |
| | Pruritus | Méně časté | Méně časté | Není známo | - |
| | Purpura | - | Méně časté | - | Vzácné |
| | Vyrážka | - | Méně časté | Není známo | Časté |
| | Odlišné zbarvení kůže | - | Méně časté | - | - |
| | Kopřivka a další formy vyrážky | - | Velmi vzácné | - | Časté |
| | Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza | - | Není známo | - | Velmi vzácné |
| | Exfoliativní dermatitida | - | Velmi vzácné | - | - |
| | Stevensův-Johnsonův syndrom | - | Velmi vzácné | - | - |
| | Quinckeho edém | - | Velmi | - | - |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Artralgie | - | Méně časté | - | - |
| | Bolest zad | Méně časté | Méně časté | - | - |
| | Otok kloubů | Méně časté | - | - | - |
| | Svalové křeče | Méně časté | Méně časté | - | Není známo |
| | Svalová slabost | Méně časté | - | - | - |
| | Myalgie | Méně časté | Méně časté | Není známo | - |
| | Bolest končetin | Méně časté | - | - | - |
| | Otok kotníku | - | Časté | - | - |
| Poruchy ledvin a močových cest | Zvýšení hladiny kreatininu v krvi | Méně časté | - | Není známo | - |
| | Poruchy močení | | Méně časté | | |
| | Nykturie | - | Méně časté | - | - |
| | Polakisurie | Časté | Méně časté | | |
| | Dysfunkce ledvin | - | - | - | Není známo |
| | Akutní renální selhání | Méně časté | - | - | Není známo |
| | Renální selhání a porucha funkce ledvin | - | - | Není známo | Vzácné |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Impotence | Méně časté | Méně časté | - | Časté |
| | Gynekomastie | | Méně časté | - | - |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Abázie, porucha chůze | Méně časté | - | - | - |
| | Astenie | Méně časté | Méně časté | - | Není známo |
| | Nepříjemný pocit, malátnost | Méně časté | Méně časté | - | - |
| | Únava | Časté | Časté | Méně časté | - |
| | Nekardiální bolest na hrudi | Méně časté | Méně časté | - | - |
| | Edém | Časté | Časté | - | - |
| | Bolest | - | Méně časté | - | - |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Horečka | - | - | - | Není známo |
| Vyšetření | Zvýšená hladina lipidů | | - | | Velmi časté |
| | Zvýšení hladiny urey | Méně časté | - | - | - |
| | Zvýšená hladina kyseliny močové | Méně časté | - | - | |
| | Glykosurie | | | | Vzácné |
| | Snížená hladina draslíku v krvi | Méně časté | - | - | - |
| | Zvýšená hladina draslíku v krvi | - | - | Není známo | - |
| | Zvýšení tělesné hmotnosti | Méně časté | Méně časté | - | - |
| | Snížení tělesné hmotnosti | - | Méně časté | - | - |

* Viz bod 4.4 Fotosenzitivita
** Nejčastěji odpovídající cholestáze

Popis vybraných nežádoucích účinků
Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

## 4.9 Předávkování

Příznaky

Dosud nejsou zkušenosti s předávkováním kombinací amlodipin/valsartan/HCTZ. Hlavním příznakem předávkování valsartanem je možná výrazná hypotenze se závratěmi. Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vasodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. U amlodipinu byla hlášena výrazná dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

Léčba

*Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid*

Klinicky významná hypotenze po předávkování kombinací amlodipin/valsartan/HCTZ vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pomocí pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vasokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů.

*Amlodipin*

Pokud je doba od požití léku krátká, lze zvážit indukci zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu signifikantně snížilo absorpci amlodipinu.

Je nepravděpodobné, že by byl amlodipin odstraněn hemodialýzou.

*Valsartan*

Je nepravděpodobné, že by byl valsartan odstraněn hemodialýzou.

*Hydrochlorothiazid*

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější známky a příznaky předávkování jsou nauzea a somnolence. Hypokalemie může vést ke křečím svalů a/nebo zvýraznit arytmie spojené se souběžným podáváním digitalisových glykosidů a některých antiarytmik.

Míra odstranění hydrochlorothiazidu hemodialýzou nebyla stanovena.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém; antagonisté angiotensinu II, jiné kombinace, ATC kód: C09DX01.

Mechanismus účinku

Přípravek Valtricom kombinuje tři antihypertenzní složky s komplementárním mechanismem účinku na úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin, který patří do skupiny antagonistů kalcia, a valsartan, který patří do skupiny antagonistů angiotensinu II a hydrochlorothiazid patřící do třídy thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

*Klinická účinnost a bezpečnost*
Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid byla studována ve dvojitě zaslepené studii s aktivní kontrolou sledující pacienty s hypertenzí. Celkem 2 271 pacientů se středně těžkou až těžkou hypertenzí (průměrná výchozí hodnota systolického/diastolického krevního tlaku byla 170/107 mmHg) bylo léčeno kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochorothiazid v dávce 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan v dávce 10 mg/320 mg nebo hydrochlorothiazid/amlodipin v dávce 25 mg/10 mg. Při zahájení studie byla pacientům podávána nižší dávka jejich kombinace a do 2. týdne byla titrována do plné léčebné dávky.

V 8. týdnu bylo průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/24,7 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid, 32,0/19,7 mmHg při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/valsartan a 31,5/19,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/hydrochlorothiazid. Léčba trojkombinací byla statisticky nadřazena každé z dvojkombinací ve snižování jak systolického, tak diastolického krevního tlaku. Snížení systolického/diastolického tlaku při léčbě kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid bylo o 7,6/5,0 mmHg vyšší než u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, o 6,2/3,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/valsartan a o 8,2/5,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid. Plného antihypertenzního účinku bylo dosaženo po dvou týdnech užívání maximální dávky kombinace

amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid. Statisticky významně větší podíl pacientů dosáhl kompenzace krevního tlaku (<140/90 mmHg) při léčbě kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid (71 %) ve srovnání s duálními kombinačními terapiemi (45–54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupině 283 pacientů zaměřené na ambulantní monitorování krevního tlaku bylo pozorováno klinicky a statisticky lepší snížení 24hodinových systolických a diastolických krevních tlaků při léčbě trojkombinací ve srovnání s kombinacemi valsartan/hydrochlorothiazid, valsartan/amlodipin a hydrochlorothiazid/amlodipin.

Amlodipin

*Mechanismus účinku*

Amlodipinová složka kombinace amlodipin/valsartan inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku.

*Farmakodynamické účinky*

Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa. Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vestoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působily terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence a zvýšení glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na dP/dt nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře a na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem souběžně podáván s betablokátory.

Amlodipin nezpůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu nebo atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin aplikován v kombinaci s betablokátory pacientům s hypertenzí nebo anginou pectoris, nebyly pozorovány nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vasospastickou anginou a angiograficky prokázanou chorobou koronárních cév.

*Klinická účinnost a bezpečnost*

*Podávání u pacientů s hypertenzí*

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby lehké až středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5–10 mg/den (blokátor

kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10–40 mg/den (ACE-inhibitor) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, s chlorthalidonem 12,5–25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor koronárního srdečního onemocnění, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu < 35 mg/dl nebo < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření (21,9 %).

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr fatálního koronárního onemocnění nebo nefatální infarkt myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95% CI (0,90–1,07) p = 0,65. V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % proti 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25–1,52] p < 0,001). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjišťen významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95% CI [0,89–1,02] p = 0,20.

Valsartan

*Mechanismus účinku*

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonista receptoru pro angiotensin II. Působí selektivně na receptor podtypu $AT_1$, který je odpovědný za známé působení angiotensinu II.

*Klinická účinnost a bezpečnost*

Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění tepové frekvence.

U většiny pacientů nastupuje po perorálním jednorázovém podání dávky antihypertenzní účinek během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo za 4 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání. Při opakovaném podávání je maximálního snížení krevního tlaku s jakoukoli dávkou dosaženo obvykle během 2 až 4 týdnů.

Hydrochlorothiazid

*Mechanismus účinku*

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Bylo ukázáno, že v renálním kortexu existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibuje transport NaCl v distálním ledvinném tubulu. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici $Na^+Cl^-$ symportéru pravděpodobně kompeticí s $Cl^-$ vazebným místem, čímž ovlivňuje reabsorpci elektrolytů: přímo zvyšuje exkreci sodíku a chlóru v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snižuje plazmatický objem s následným vzestupem plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížené jeho sérové hladiny.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid u všech podskupin pediatrické populace v případě esenciální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Další: duální blokáda renin-angiotensin-aldosteronu (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace ACE inhibitoru s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II.

ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně (viz bod 4.4).

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ (≥ 50 000 mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid mají lineární farmakokinetiku.

*Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid*

Po perorálním podání kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid běžným zdravým dospělým je maximálních plazmatických hladin amlodipinu dosaženo během 6–8 hodin, valsartanu během 3 hodin a hydrochlorothiazidu během 2 hodin. Míra a rozsah vstřebávání amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu z kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid jsou stejné jako při samostatném podávání.

Amlodipin

*Absorpce*

Po perorální aplikaci terapeutických dávek samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6–12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

*Distribuce*

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že u pacientů je přibližně 97,5 % cirkulujícího léku vázáno na plazmatické proteiny.

*Biotransformace*

Amlodipin je z velké míry (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity.

*Eliminace*

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7–8 dnů. Močí je vylučováno 10 % nezměněného amlodipinu a 60 % metabolitů amlodipinu.

Valsartan

*Absorpce*

Po perorálním podání samotného valsartanu je maximální koncentrace v plazmě dosaženo za 2–4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Potrava snižuje expozici valsartanu (stanoveno pomocí AUC) přibližně o 40 % a maximální koncentraci v plazmě ($C_{max}$) přibližně o 50 %, ačkoliv přibližně za 8 hodin po podání dávky jsou plazmatické koncentrace valsartanu u najedené skupiny a u skupiny nalačno podobné. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto může být valsartan užíván s jídlem nebo bez jídla.

*Distribuce*

Distribuční objem valsartanu je v rovnovážném stavu po intravenózním podání přibližně 17 litrů, což naznačuje, že valsartan není extenzivně distribuován do tkání. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94–97 %), převážně na albumin.

*Biotransformace*

Valsartan není významně metabolizován, protože pouze asi 20 % z podané dávky bylo detekováno ve formě metabolitů. V plazmě byl v nízké koncentraci (méně než 10 % AUC valsartanu) nalezen jeho hydroxy metabolit. Tento metabolit je farmakologicky inaktivní.

*Eliminace*

Valsartan vykazuje multiexponenciální eliminaci ($t_{½\alpha}$ < 1 hod. a $t_{½\beta}$ cca 9 hod.). Valsartan je vylučován především stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně v nezměněné formě. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod a jeho renální clearance je 0,62 l/hod (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

*Absorpce*

Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá ($t_{max}$ okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC

je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70 % po perorálním podání.

*Distribuce*

Zdánlivý distribuční objem je 4–8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid je vázaný na sérové proteiny (40–70 %), především sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech v koncentraci přibližně 3× vyšší, než je koncentrace v plazmě.

*Biotransformace*

Hydrochlorothiazid je eliminován převážně v nezměněné podobě.

*Eliminace*

Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6–15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu, a pokud je podáván jednou denně, je akumulace minimální. Více než 95 % absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Speciální populace

*Pediatrická populace (věk do 18 let)*

U této skupiny pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

*Starší osoby (věk 65 let a více)*

Doba dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u mladých i starších jedinců. U starších jedinců je tendence k poklesu clearance amlodipinu, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu. Střední systémová expozice AUC valsartanu je u starších jedinců o 70 % vyšší ve srovnání s mladými, proto je při zvyšování dávkování potřebná opatrnost.

Systémová expozice valsartanu je mírně zvýšena u starších jedinců ve srovnání s mladými, ale nebylo prokázáno, že by to mělo klinický význam.

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších jedinců ve srovnání s mladými dobrovolníky.

Protože všechny tři složky jsou tolerovány stejně u mladších i starších jedinců, doporučují se normální dávkovací režimy (viz bod 4.2).

*Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poruchou funkce ledvin. Jak je možné očekávat pro látky, jejichž renální clearance činí pouze 30 % celkové plazmatické clearance, nebyla pozorována souvztažnost mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k valsartanu.

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin mohou tedy užívat obvyklé úvodní dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupující dialýzu (viz bod 4.3).

*Porucha funkce jater*

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s poruchou funkce jater je snížena clearance amlodipinu, což má za následek zvýšení AUC přibližně o 40–60 %. U pacientů s lehkou až středně těžkou chronickou poruchou funkce jater byla v průměru expozice k valsartanu (měřeno hodnotami AUC) dvojnásobná, než byla u zdravých dobrovolníků (upraveno na věk, pohlaví a tělesnou hmotnost). S ohledem na obsah valsartanu je kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid kontraindikována u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.3).

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

V řadě studií hodnotících preklinickou bezpečnost amlodipinu, valsartanu, hydrochlorothiazidu, kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, amlodipin/valsartan a amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid na několika zvířecích druzích nebyly prokázány žádné známky systémové nebo cílené orgánové toxicity, které by negativně ovlivnily vývoj kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid pro použití u lidí.

Preklinické studie bezpečnosti trvající až 13 týdnů byly provedeny s kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid na potkanech. Kombinace vedla k očekávanému snížení objemu červené krevní řady (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit a retikulocyty), zvýšení sérové urey, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení sérového draslíku, juxtaglomerulární (JG) hyperplazii v ledvinách a fokálním erozím v glandulárním žaludku potkanů. Všechny tyto změny byly reverzibilní po 4týdenní zotavovací fázi a byly považovány za zvýrazněné farmakologické účinky.

Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid nebyla zkoumána s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu, protože neexistují důkazy pro jakoukoli interakci mezi těmito látkami, které jsou na trhu již dlouhou dobu. Nicméně amlodipin, valsartan i hydrochlorothiazid byly zkoumány samostatně s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu s negativními výsledky.

Amlodipin

*Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50× vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

*Zhoršení fertility*

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8×* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m$^2$). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipin-besylátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

*Kancerogeneze/mutageneze*

U potkanů a myší léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myší obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená

klinická dávka 10 mg na základě mg/m$^2$) byla blízko maximální tolerované dávky u myší, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m$^2$ (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukci parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina dusíku močoviny v krvi a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m$^2$ (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících srovnatelné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšením hladiny dusíku močoviny v krvi a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety
Mikrokrystalická celulosa
Povidon K25
Sodná sůl kroskarmelosy
Natrium-lauryl-sulfát
Mannitol
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva
Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Červený oxid železitý (E 172) – *pouze pro 10 mg/160 mg/12,5 mg a 10 mg/320 mg/25 mg*
Žlutý oxid železitý (E 172) – *pouze pro 5 mg/160 mg/25 mg a 10 mg/160 mg/25 mg*

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC//Al fólie): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1 a 100 × 1 potahovaných tablet, v krabičce.

Blistr (OPA/Al/PVC//Al fólie), kalendářní balení: 7, 14, 28, 56, 84, 98, 7 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 56 × 1, 84 × 1 a 98 × 1 potahovaných tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Valtricom 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety: 58/589/17-C
Valtricom 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety: 58/591/17-C
Valtricom 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety: 58/590/17-C
Valtricom 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety: 58/592/17-C
Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety: 58/593/17-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 4. 2019

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 8. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).