

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valtricom, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Valtricom, 5 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane  
Valtricom, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane  
Valtricom, 10 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane  
Valtricom, 10 mg + 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### 5 mg + 160 mg + 12,5 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu), 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

#### 5 mg + 160 mg + 25 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu), 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

#### 10 mg + 160 mg + 12,5 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu), 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

#### 10 mg + 160 mg + 25 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu), 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

#### 10 mg + 320 mg + 25 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu), 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

#### 5 mg + 160 mg + 12,5 mg:

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznaczeniem „K1” po jednej stronie tabletki. Wymiary: około 13 x 8 mm.

#### 5 mg + 160 mg + 25 mg:

Jasnożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznaczeniem „K3” po jednej stronie tabletki. Wymiary: około 13 x 8 mm.

#### 10 mg + 160 mg + 12,5 mg:

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznaczeniem „K2” po jednej stronie tabletki. Wymiary: około 13 x 8 mm.

10 mg + 160 mg + 25 mg:

Brązowożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznaczeniem „K4” po jednej stronie tabletki. Wymiary: około 13 x 8 mm.

10 mg + 320 mg + 25 mg:

Brązowoczerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane. Wymiary: około 18 x 9 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Valtricom to 1 tabletka na dobę, przyjmowana najlepiej rano.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Valtricom, należy uzyskać kontrolę stanu pacjentów podczas podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Valtricom należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia.

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Valtricom wynosi 10 mg + 320 mg + 25 mg.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Valtricom jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ze względu na składnik - walsartan, stosowanie produktu leczniczego Valtricom jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy maksymalna zalecana dawka wynosi 80 mg walsartanu, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Valtricom w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Nie ustalono schematu dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współtowarzyszącymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.1), u których rozważana jest zmiana leczenia na produkt leczniczy Valtricom, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny jako składnika leku złożonego.

##### *Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca*

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Valtricom, szczególnie w maksymalnej dawce, u pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca jest ograniczone. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca, szczególnie stosując maksymalną dawkę produktu Valtricom, wynoszącą 10 mg + 320 mg + 25 mg.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)*

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana jest ostrożność, w tym częstsze monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie podczas stosowania maksymalnej dawki produktu leczniczego Valtricom, wynoszącej 10 mg + 320 mg + 25 mg, ze względu na ograniczoną ilość danych odnośnie tej grupy pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.1), u których rozważana jest zmiana leczenia na produkt leczniczy Valtricom, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny jako składnika leku złożonego.

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Valtricom u dzieci i młodzieży (pacjenci w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Valtricom można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, o tej samej porze w ciągu dnia, najlepiej rano.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidowe, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), bezmocz oraz pacjenci poddawani dializoterapii.
- Jednoczesne stosowanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu, zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrej fazy zawału serca.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Znaczne niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne, obserwowano u 1,7% pacjentów leczonych maksymalną dawką amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem (10 mg + 320 mg + 25 mg) w porównaniu do 1,8% pacjentów leczonych walsartanem i hydrochlorotiazydem (320 mg + 25 mg), 0,4% pacjentów leczonych amlodypiną i walsartanem (10 mg + 320 mg) oraz 0,2% pacjentów leczonych hydrochlorotiazydem i amlodypiną (25 mg + 10 mg) w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego nadciśnieniem tętniczym bez powikłań.

U pacjentów z niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, takich jak pacjenci otrzymujący duże dawki leków moczopędnych, po rozpoczęciu leczenia skojarzeniem amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd może wystąpić objawowe niedociśnienie. Amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazylem można stosować jedynie po wyrównaniu wcześniej występującego niedoboru sodu i (lub) niedoboru płynów.

Jeśli wystąpi znaczne niedociśnienie związane z leczeniem produktem złożonym zawierającym amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać dożylnie fizjologiczny roztwór soli (0,9% NaCl). Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia tętniczego.

#### Zmiany w stężeniu elektrolitów w surowicy krwi

##### Amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd

W kontrolowanym badaniu klinicznym z użyciem amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem, u wielu pacjentów walsartan w dawce 320 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg w przybliżeniu równoważyły swoje przeciwstawne działanie na stężenie potasu w surowicy krwi. U pozostałych pacjentów, jedno lub drugie działanie może być dominujące. Okresowo należy oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy krwi w celu wykrycia potencjalnych zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Okresowo należy oznaczać stężenie elektrolitów, a zwłaszcza potasu w surowicy krwi, w celu wykrycia potencjalnych zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak zaburzenia czynności nerek, leczenie innymi produktami leczniczymi lub zaburzenia równowagi elektrolitowej w wywiadzie.

##### Walsartan

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, substytutami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy odpowiednio kontrolować stężenie potasu.

##### Hydrochlorotiazyd

Leczenie skojarzeniem amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiegokolwiek występującej jednocześnie hipomagnezemi. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą elektrolitów lub przednerkowym (kardiogennym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazidu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd do czasu uzyskania równowagi stężenia potasu w osoczu.

Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej lub nasilić wcześniej występującą hiponatremię. Obserwowano hiponatremię, której towarzyszyły objawy neurologiczne (nudności, postępująca dezorientacja, apatia). Stosowanie hydrochlorotiazidu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania skojarzenia amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem rozwinie się ciężka lub nagła hiponatremia, należy przerwać jego stosowanie do czasu normalizacji stężenia sodu we krwi.

U wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów, szczególnie potasu, sodu i magnezu we krwi, celem wykrycia ewentualnych zaburzeń równowagi elektrolitowej.

#### Zaburzenia czynności nerek

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W przypadku stosowania skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy krwi (w tym potasu), kreatyniny i kwasu moczowego. Stosowanie amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, anurią lub poddawanych dializoterapii (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ( $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

#### Zwężenie tętnicy nerkowej

Amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazylem należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, gdyż u takich pacjentów może się zwiększyć stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

#### Przeszczepienie nerki

Do chwili obecnej brak doświadczenia związanego z bezpieczeństwem stosowania skojarzenia amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepieniu nerki.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg, dlatego też produkt Valtricom nie jest odpowiedni dla tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

#### Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów, u których stosowano walsartan, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy, w tym obrzęk krtani i głośni powodujący niedrożność dróg oddechowych i (lub) obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka. U niektórych spośród tych pacjentów obrzęk naczynioruchowy występował wcześniej po zastosowaniu innych produktów leczniczych, w tym inhibitorów ACE. U pacjentów, u których wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Valtricom i nie należy go podawać ponownie.

#### Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem, notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie walsartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

#### Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca/stan po zawale mięśnia sercowego

W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, można oczekiwać zmian czynności nerek u osób podatnych. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE i antagonistami receptora angiotensyny II było związane z występowaniem skąpomoczu i (lub) postępującej azotemii oraz (rzadko) z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Podobne wyniki zgłaszano odnośnie walsartanu. Ocena pacjentów z niewydolnością serca lub po przebytych zawale mięśnia sercowego powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo (PRAISE-2) z amlodypiną podawaną pacjentom z niewydolnością serca klasy III i IV według skali NYHA (New York Heart Association Classification) o etiologii innej niż niedokrwienność, stosowanie amlodypiny było związane z częstszymi doniesieniami o obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z grupą placebo.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, leki z grupy antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

U pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwiennością serca należy zachować ostrożność, szczególnie w przypadku stosowania maksymalnej dawki amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem, wynoszącej 10 mg + 320 mg + 25 mg, ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących stosowania produktu leczniczego w tych populacjach pacjentów.

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej lub znaczącym (ale nie dużym) zwężeniem zastawki aorty.

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i, w razie potrzeby, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni antagonistą angiotensyny II, walsartanem, ponieważ ich układ renina-angiotensyna nie jest aktywny. Dlatego też nie zaleca się stosowania produktu Valtricom w tej populacji pacjentów.

#### Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia toczenia rumieniowatego układowego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

#### Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, triglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. Pacjenci z cukrzycą mogą wymagać dostosowania dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii. Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, ze względu na zmniejszony klirens kwasu moczowego, oraz powodować lub nasilać hiperurykemię, jak również prowadzić do wystąpienia dny moczanowej u podatnych pacjentów.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt złożony amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazylem wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo oznaczać stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być objawem ukrytej

nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

#### Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia amlodypiną z walsartanem i hydrochlorotiazydem wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazydu, tak szybko, jak to tylko jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane należy rozważyć szybkie leczenie zachowawcze lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

#### Ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła reakcja nadwrażliwości na innych antagonistów receptora angiotensyny II. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią i astmą.

#### Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana jest ostrożność, w tym częstsze monitorowanie ciśnienia tętniczego, szczególnie podczas stosowania maksymalnej dawki amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem, wynoszącej 10 mg + 320 mg + 25 mg, ze względu na ograniczoną ilość danych odnośnie tej grupy pacjentów.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, AIIRA lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz AIIRA.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) - raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma), w warunkach zwiększającego się narażenia organizmu na łączną dawkę hydrochlorotiazydu (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, takich jak ograniczanie narażenia na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Valtricom i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce powlekanej, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi dla skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd. Dlatego w punkcie tym przedstawiono jedynie informacje dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi, które znane są dla każdej z substancji czynnych z osobna.

Istotne jest jednak, aby wziąć pod uwagę, że amlodypina z walsartanem i hydrochlorotiazydem może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

#### Jednoczesne stosowanie niezalecane

<b>Poszczególne składniki produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i HCTZ</b>	<b>Znane interakcje z następującymi środkami/substancjami</b>	<b>Skutek interakcji z innymi produktami leczniczymi</b>
Walsartan i hydrochlorotiazyd	Lit	Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanem, lub tiazydami. Ponieważ tiazydowe leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, stosowanie skojarzenia amlodypina+walsartan+HCTZ może prawdopodobnie zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania leków zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy.
Walsartan	Leki moczopędne oszczędzające potas,	Jeżeli konieczne jest zastosowanie produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w



	suplementy potasu, substytuty soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu	skojarzeniu z walsartanem, zaleca się częste monitorowanie stężenia potasu w osoczu.
Amlodypina	Grejpfrut lub sok grejpfrutowy	Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

<b>Poszczególne składniki produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i HCTZ</b>	<b>Znane interakcje z następującymi środkami/substancjami</b>	<b>Wynik interakcji z innymi produktami leczniczymi</b>
Amlodypina	Inhibitory CYP3A4 - tj. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir	Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna; werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie narażenia na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być większe u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.
	Induktory CYP3A4 - leki przeciwdrgawkowe, np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon; ryfampicyna, <i>Hypericum perforatum</i> (ziele dziurawca zwyczajnego)	Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie tętnicze i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.
	Symwastatyna	Jednoczesne, wielokrotne stosowanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg powodowało zwiększenie narażenia na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.
	Dantrolen (w infuzji)	U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść sercowo-naczyniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na

		hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.
Walsartan i hydrochlorotiazyd	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i niewybiórcze NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe zarówno antagonistów angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu, jeśli są przyjmowane jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie skojarzenia amlodypina+walsartan+HCTZ i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.
Walsartan	Inhibitory białek wychytujących (ryfampicyna, cyklosporyna) lub białek wypierających (rytonawir)	Wyniki badania metodą <i>in vitro</i> na komórkach wątroby ludzkiej wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego nośnika wychwytu OATP1B1 i wątrobowego nośnika wyrzutu MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwytu (ryfampicyny, cyklosporyny) lub nośnika wyrzutu (rytonawir) może zwiększać wpływ walsartanu na organizm.
Hydrochlorotiazyd	Alkohol, barbiturany lub leki opioidowe	Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych jednocześnie z substancjami, które również wywierają działanie obniżające ciśnienie tętnicze (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.
	Amantadyna	Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.
	Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego	Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.
	Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)	Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.
	Metformina	Należy zachować ostrożność podczas stosowania metforminy ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.
	Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd	Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko

		hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.
	Cyklosporyna	Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny.
	Leki cytotoksyczne	Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamid, metotreksat) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.
	Glikozydy naparstnicy	Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy.
	Jodowe środki kontrastujące	U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjentów należy ponownie nawodnić.
	Żywyce jonowymienne	Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazydu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazydu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie zminimalizować interakcję.
	Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy krwi	Działanie hydrochlorotiazydu zmniejszające stężenie potasu w surowicy krwi mogą nasilać jednocześnie podawane leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G i pochodne kwasu salicylowego lub leki przeciwwarytmiczne. W przypadku konieczności podawania wymienionych produktów leczniczych razem z amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem stosowanymi w skojarzeniu, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu.
	Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi	Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące jednocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.
	Produkty lecznicze, które mogą wywołać <i>torsade de pointes</i>	Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać <i>torsade de pointes</i> , szczególnie z lekami przeciwwarytmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami

		przeciwpyschotycznymi.
	Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)	Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu.  Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.
	Metylodopa	Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i metylodopy.
	Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)	Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie pochodnych kurary.
	Inne leki przeciwnadciśnieniowe	Tiazydowe leki moczopędne nasilają działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków beta-adrenolitycznych, leków rozszerzających naczynia, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptorów angiotensyny II i bezpośrednich inhibitorów reniny).
	Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)	Hydrochlorotiazyd może osłabiać reakcję na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.
	Witamina D i sole wapnia	Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

#### Podwójna blokada układu RAA z zastosowaniem AIIRA, inhibitorów ACE lub aliskirenu

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, AIIRA lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

### Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Stosowanie amlodypiny w ciąży zaleca się tylko w przypadkach, gdy nie ma bezpieczniejszego leku oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

### Walsartan

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Należy ściśle obserwować noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania farmakologicznego hydrochlorotiazydu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

### Amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd

Brak doświadczenia odnośnie stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem u kobiet w ciąży. Na podstawie dostępnych danych dotyczących poszczególnych składników, nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd w czasie pierwszego trymestru ciąży, a jego stosowanie w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym

wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach, powodując znaczną diurezę, mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu Valtricom w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem w czasie karmienia piersią, należy stosować jak najmniejsze dawki. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka.

### Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem.

### Walsartan

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, podanej w mg/m<sup>2</sup> pc. (obliczenia zakładają doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

### Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjenci stosujący amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem powinni wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy lub znużenia podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Amlodypina wywiera mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący produkt złożony zawierający amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd odczuwa zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności.

## **4.8 Działania niepożądane**

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )
- Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Profil bezpieczeństwa stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych składników: amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu.

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd oceniano stosując maksymalną dawkę wynoszącą 10 mg + 320 mg + 25 mg w jednym kontrolowanym, krótko

trwającym (8 tygodni) badaniu klinicznym z udziałem 2 271 pacjentów, spośród których 582 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazydem. Działania niepożądane były z reguły łagodne i przemijające i tylko w nielicznych przypadkach wymagały przerwania terapii. W tym badaniu klinicznym z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, najczęstszą przyczyną przerwania leczenia produktem złożonym zawierającym amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd były zawroty głowy i niedociśnienie (0,7%).

W trwającym 8 tygodni kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym stosowano skojarzoną terapię trzema lekami nie zaobserwowano znaczących, nowych lub niespodziewanych działań niepożądanych w porównaniu z działaniami niepożądanymi znanymi dla monoterapii lub terapii skojarzonej dwoma lekami.

Zmiany zaobserwowane w wynikach badań laboratoryjnych, w trwającym 8 tygodni kontrolowanym badaniu klinicznym z użyciem produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd, były łagodne i zgodne z mechanizmem farmakologicznym leków stosowanych w monoterapii. Obecność walsartanu w leczeniu skojarzonym trzema lekami osłabiła hipokaliemiczne działanie hydrochlorotiazydu.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją MedDRA dotyczącą częstości występowania, dotyczą produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd oraz amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu stosowanych osobno.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania			
		Amlodypina +walsartan+ HCTZ	Amlodypina	Walsartan	HCTZ
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)	—	—	—	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza, niewydolność szpiku kostnego	—	—	—	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu	—	—	Nieznana	—
	Niedokrwistość hemolityczna	—	—	—	Bardzo rzadko
	Leukopenia	—	Bardzo rzadko	—	Bardzo rzadko
	Neutropenia	—	—	Nieznana	—
	Małopłytkowość, występująca niekiedy z płamicą	—	Bardzo rzadko	Nieznana	Rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	—	—	—	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	—	Bardzo rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko

nego					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt	Niezbyt często	–	–	–
	Hiperkalcemia	Niezbyt często	–	–	Rzadko
	Hiperglikemia	–	Bardzo rzadko	–	Rzadko
	Hiperlipidemia	Niezbyt często	–	–	–
	Hiperurykemia	Niezbyt często	–	–	Często
	Zasadowica hipochloremiczna	–	–	–	Bardzo rzadko
	Hipokaliemia	Często	–	–	Bardzo często
	Hipomagnezemia	–	–	–	Często
	Hiponatremia	Niezbyt często			Często
	Pogorszenie równowagi metabolicznej w przebiegu cukrzycy	–	–	–	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja	–	Niezbyt często	–	Rzadko
	Bezsennaść/zaburzenia snu	Niezbyt często	Niezbyt często	–	Rzadko
	Zmiany nastroju	–	Niezbyt często	–	
	Splątanie	–	Rzadko	–	–
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzona koordynacja ruchów	Niezbyt często	–	–	–
	Zawroty głowy	Często	Często	–	Rzadko
	Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, zawroty głowy związane z wysiłkiem	Niezbyt często	–	–	–
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	–	–
	Zespół pozapiramidowy	–	Nieznana	–	–
	Ból głowy	Często	Często	–	Rzadko
	Wzmoczone napięcie	–	Bardzo rzadko	–	–
	Letarg	Niezbyt często	–	–	–
	Parestezja	Niezbyt często	Niezbyt często	–	Rzadko
	Neuropatia obwodowa, neuropatia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	–	–
	Senność	Niezbyt często	Często	–	–
	Omdlenie	Niezbyt często	Niezbyt często	–	–



	Drżenie	–	Niezbyt często	–	–
	Niedoczulica	–	Niezbyt często	–	–
Zaburzenia oka	Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania	–	–	–	Nieznana
	Zaburzenia widzenia	–	Niezbyt często	–	–
	Pogorszenie widzenia	Niezbyt często	Niezbyt często	–	Rzadko
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	–	–	–	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	–	Niezbyt często	–	–
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	–	Niezbyt często	–
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	–	Często	–	–
	Tachykardia	Niezbyt często	–	–	–
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	–	Bardzo rzadko	–	Rzadko
	Zawał mięśnia sercowego	–	Bardzo rzadko	–	–
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi	–	Często	–	–
	Niedociśnienie	Często	Niezbyt często	–	–
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	–	–	Często
	Zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często	–	–	–
	Zapalenie naczyń	–	Bardzo rzadko	Nieznana	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często	–
	Duszność	Niezbyt często	Niezbyt często	–	–
	Zaburzenia oddechowe, obrzęk płuc, zapalenie płuc	–	–	–	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	–	Niezbyt często		
	Podrażnienie gardła	Niezbyt często	–	–	–
	Zespół ostrej niewydolności	–	–	–	Bardzo rzadko

	oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)				
Zaburzenia żołądka i jelit	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	Nieprzyjemny zapach z ust	Niezbyt często	–	–	–
	Zmiana rytmu wypróżnień	–	Niezbyt często	–	–
	Zaparcie	–	–	–	Rzadko
	Zmniejszony apetyt	–	–	–	Często
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często	–	Rzadko
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często	–	–
	Niestrawność	Często	Niezbyt często	–	–
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	–	Bardzo rzadko	–	–
	Rozrost dziąseł	–	Bardzo rzadko	–	–
	Nudności	Niezbyt często	Często	–	Często
	Zapalenie trzustki	–	Bardzo rzadko	–	Bardzo rzadko
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	–	Często
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	–	–	Bardzo rzadko	–
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	–	Bardzo rzadko**	Nieznana	–
	Zapalenie wątroby	–	Bardzo rzadko	–	–
	Cholestaza wewnątrzwątrobową, żółtaczką	–	Bardzo rzadko	–	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	–	Niezbyt często	–	
	Obrzęk naczynioruchowy	–	Bardzo rzadko	Nieznana	–
	Pęcherzowe zapalenie skóry	–	–	Nieznana	–
	Reakcje o typie tocznia rumieniowatego skórnego, uaktywnienie tocznia rumieniowatego skórnego	–	–	–	Bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy	–	Bardzo rzadko	–	Nieznana
	Wykwit	–	Niezbyt często	–	–

	Nadmierna potliwość	Niezbyt często	Niezbyt często	–	–
	Reakcje nadwrażliwości na światło*		Bardzo rzadko	–	Rzadko
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana	–
	Plamica	–	Niezbyt często	–	Rzadko
	Wysypka	–	Niezbyt często	Nieznana	Często
	Odbarwienie skóry	–	Niezbyt często	–	–
	Pokrzywka i inne formy wysypki	–	Bardzo rzadko	–	Często
	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	–	Nieznana	–	Bardzo rzadko
	Złuszczające zapalenie skóry	–	Bardzo rzadko	–	–
	Zespół Stevensa-Johnsona	–	Bardzo rzadko	–	–
	Obrzęk Quinckego	–	Bardzo rzadko	–	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	–	Niezbyt często	–	–
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często	–	–
	Obrzęk stawów	Niezbyt często	–	–	–
	Kurcze mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często	–	Nieznana
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często	–	–	–
	Ból mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana	–
	Ból kończyn	Niezbyt często	–	–	–
	Obrzęk okolicy kostek	–	Często	–	–
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często	–	Nieznana	–
	Zaburzenia mikcji		Niezbyt często		
	Oddawanie moczu w nocy	–	Niezbyt często	–	–
	Częstomocz	Często	Niezbyt często		
	Zaburzenia czynności nerek	–	–	–	Nieznana
	Ostra niewydolność nerek	Niezbyt często	–	–	Nieznana
	Niewydolność nerek i zaburzenie czynności nerek	–	–	Nieznana	Rzadko

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	Niezbyt często	Niezbyt często	–	Często
	Ginekomastia		Niezbyt często	–	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Abazja, zaburzenia chodu	Niezbyt często	–	–	–
	Oslabienie	Niezbyt często	Niezbyt często	–	Nieznana
	Dyskomfort, złe samopoczucie	Niezbyt często	Niezbyt często	–	–
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często	–
	Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	Niezbyt często	Niezbyt często	–	–
	Obrzęk	Często	Często	–	–
	Ból	–	Niezbyt często	–	–
	Gorączka	–	–	–	Nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia lipidów		–		Bardzo często
	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	Niezbyt często	–	–	
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Niezbyt często	–	–	
	Cukromocz				Rzadko
	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często	–	–	–
	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	–	–	Nieznana	–
	Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często	Niezbyt często	–	–
	Zmniejszenie masy ciała	–	Niezbyt często	–	–

\* Patrz punkt 4.4 Nadwrażliwość na światło

\*\* W większości przypadków odpowiadające cholestazie

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9. Przedawkowanie**

##### Objawy

Brak doświadczeń z przedawkowaniem skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest prawdopodobnie znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i, ewentualnie, częstoskurczem odruchowym. Opisywano znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, w tym wstrząs, zakończony zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

##### Leczenie

##### *Amlodypina+Walsartan+Hydrochlorotiazyd*

Klinicznie istotne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd wymaga aktywnego leczenia wspomagającego układ sercowo-naczyniowy, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontroli objętości wewnątrznaczyniowej i ilości oddawanego moczu. W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Glukonian wapnia podany dożylnie może być korzystny dla odwrócenia skutków blokady kanału wapniowego.

##### *Amlodypina*

Jeśli spożycie nastąpiło niedawno, można wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub 2 godziny po zażyciu amlodypiny wykazało znaczne zmniejszenie absorpcji tej substancji.

Usunięcie amlodypiny za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

##### *Walsartan*

Usunięcie walsartanu za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

##### *Hydrochlorotiazyd*

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu związane jest z niedoborem elektrolitów (hipokaliemią, hipochloremią) oraz odwodnieniem spowodowanym wzmożoną diurezą. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą nudności i senność. Hipokaliemia może spowodować kurcze mięśni i (lub) zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym przyjmowaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych leków przeciwaritmicznych.

Nie ustalono stopnia, w jakim hydrochlorotiazyd jest usuwany za pomocą hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści angiotensyny II, inne leki złożone, kod ATC: C09DX01.

### Mechanizm działania

Produkt leczniczy Valtricom zawiera trzy składniki przeciwnadciśnieniowe o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia, walsartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II, a hydrochlorotiazyd należy do grupy tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzenie tych substancji powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

### Amlodypina+Walsartan+Hydrochlorotiazyd

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skojarzenie amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd było analizowane w podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną z udziałem pacjentów z nadciśnieniem. W sumie w badaniu wzięło udział 2 271 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem (średnie wyjściowe skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi wynosiło 170/107 mmHg), którym podawano amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazydem w dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg; walsartan z hydrochlorotiazydem w dawce 320 mg + 25 mg; amlodypinę z walsartanem w dawce 10 mg + 320 mg lub hydrochlorotiazyd i amlodypinę w dawce 25 mg + 10 mg. W chwili rozpoczęcia badania pacjentom zalecano mniejsze dawki w leczeniu skojarzonym, a następnie dawki stopniowo zwiększano, tak, by w tygodniu 2. uzyskać największe dawki.

W tygodniu 8. średnie zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi wyniosło 39,7/24,7 mmHg po zastosowaniu skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd; 32,0/19,7 mmHg w grupie walsartanu+hydrochlorotiazydu; 33,5/21,5 mmHg w grupie amlodypiny+walsartanu oraz 31,5/19,5 mmHg w grupie amlodypiny+hydrochlorotiazydu. Potrójna terapia skojarzona była statystycznie bardziej skuteczna od każdej z trzech podwójnych terapii skojarzonych w obniżaniu rozkurczowego i skurczowego ciśnienia krwi. Obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi pod wpływem amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem było o 7,6/5,0 mmHg większe niż po zastosowaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem, o 6,2/3,3 mmHg większe w porównaniu z leczeniem amlodypiną z walsartanem oraz o 8,2/5,3 mmHg większe niż po zastosowaniu amlodypiny z hydrochlorotiazydem. Pełne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskiwano po 2 tygodniach leczenia maksymalnymi dawkami produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd. U statystycznie większego odsetka pacjentów uzyskano kontrolę ciśnienia krwi (<140/90 mmHg) w grupie leczonej amlodypiną z walsartanem i hydrochlorotiazydem (71%) w porównaniu z każdą z trzech podwójnych terapii skojarzonych (45-54%) ( $p<0,0001$ ).

W podgrupie 283 pacjentów, w której dokonano całodobowego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia krwi, klinicznie i statystycznie większe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w ciągu 24 godzin obserwowano w przypadku potrójnej terapii skojarzonej w porównaniu z leczeniem skojarzonym walsartanem z hydrochlorotiazydem, walsartanem z amlodypiną oraz hydrochlorotiazydem z amlodypiną.

### Amlodypina

#### Mechanizm działania

Amlodypina, składnik produktu złożonego, hamuje napływ jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodującego zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego.

#### Działanie farmakodynamiczne

Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Kurczliwość mięśnia

sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują ze skutecznością zarówno u pacjentów młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną, na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na  $dP/dt$  lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego u ludzi, nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Amlodypinę badano u pacjentów z przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym*

Podczas randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania chorobowości i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlorotalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z nadciśnieniem, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu II (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony z choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca nie powodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną a

chlorotalidonem: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlorotalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a chlorotalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

## Walsartan

### Mechanizm działania

Walsartan jest czynnym po podaniu doustnym, silnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora  $AT_1$ .

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem prowadziło do obniżenia ciśnienia tętniczego bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu leku. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego w przypadku stosowania dowolnej dawki jest na ogół osiągane w ciągu 2-4 tygodni.

## Hydrochlorotiazyd

### Mechanizm działania

Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Mechanizm działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego  $Na^+Cl^-$ , prawdopodobnie w drodze konkurencji o miejsca  $Cl^-$ , wpływając na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równym stopniu, a działanie pośrednie to działanie moczopędne, zmniejszające objętość osocza, a w rezultacie zwiększające aktywność reninową osocza, zwiększające wydzielanie aldosteronu, zwiększające wydalanie potasu z moczem i zmniejszające stężenie potasu w surowicy.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w samoistnym nadciśnieniu tętniczym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>®</sup> Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE i AIIIRA.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.



Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz AIIIRA.

Dlatego też, u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz AIIIRA (patrz punkt 4.4).

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub AIIIRA u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym ilorazem szans (OR) dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem, zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a skutkiem ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), który zwiększał się do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku narażenia dużego stopnia ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Liniowość

Amlodypina, walsartan i hydrochlorotiazyd charakteryzują się farmakokinetyką liniową.

### Amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd

Po doustnym podaniu produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd zdrowym osobom dorosłym maksymalne stężenia amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu w osoczu osiągane są odpowiednio po 6-8 godzinach, 3 godzinach i 2 godzinach. Szybkość i intensywność wchłaniania amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu z produktu złożonego są takie same, jak po podaniu w postaci pojedynczych substancji.

### Amlodypina

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów.

### Eliminacja

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni. Dziesięć procent wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

### Walsartan

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu, maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi 23%. Pokarm zmniejsza całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony jako pole pod krzywą, AUC) o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) o około 50%, chociaż od około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu jest podobne w grupie pacjentów po posiłku i w grupie pacjentów na czczo. Zmniejszeniu AUC nie towarzyszy jednak klinicznie istotne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan może być podawany zarówno z pokarmem, jak i bez.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie przedostaje się w dużym stopniu do tkanek. Walsartan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminami surowicy.

#### Metabolizm

Walsartan nie ulega znacznym przekształceniom, tylko około 20% dawki jest wydalone w postaci metabolitów. W osoczu zidentyfikowano hydroksymetabolit w małych stężeniach (mniej niż 10% AUC walsartanu). Metabolit ten jest nieaktywny farmakologicznie.

#### Eliminacja

Walsartan charakteryzuje się wielowykładniczą kinetyką rozpadu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  około 9 h). Większość walsartanu jest wydalana z kałem (około 83% dawki) i w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym, klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy - 0,62 l/h (około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

### Hydrochlorotiazyd

#### Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu dawki doustnej następuje szybko ( $t_{max}$  około 2 godzin). Zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą (AUC) jest liniowe i proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Wpływ pokarmu na wchłanianie hydrochlorotiazydu, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

#### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4–8 l/kg. Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40-70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 3-krotność stężenia w osoczu.

#### Metabolizm

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej.

#### Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza ze średnim okresem półtrwania wynoszącym od 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych w populacji dzieci i młodzieży.

##### Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u młodych pacjentów i u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Średnie ogólnoustrojowe AUC dla walsartanu jest większe o 70% u pacjentów w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów, dlatego też w przypadku zwiększania dawki zaleca się zachowanie ostrożności.

Pole pod krzywą AUC walsartanu jest nieznacznie zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodymi, jednak nie wykazano, by różnice te miały jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Trzy składniki produktu są równie dobrze tolerowane przez pacjentów młodych, jak przez osoby w podeszłym wieku, dlatego zaleca się stosowanie zwykłego dawkowania (patrz punkt 4.2).

##### Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny. Zgodnie z oczekiwaniami w przypadku produktu, którego klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczkowego, nie zauważono korelacji pomiędzy czynnością nerek a całkowitym wpływem walsartanu na organizm.

Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek mogą zatem otrzymywać zazwyczaj stosowaną dawkę początkową leku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie maksymalne stężenia w osoczu i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone, a szybkość wydalenia z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC. Stosowanie produktu złożonego zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, anurią lub poddawanych dializoterapii (patrz punkt 4.3).

### Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby, całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest przeciętnie dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Ze względu na wchodzący w skład produktu składnik - walsartan, skojarzenie amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Amlodypina+Walsartan+Hydrochlorotiazyd

W szeregu przedklinicznych badań dotyczących bezpieczeństwa prowadzonych na kilku gatunkach zwierząt, którym podawano amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd, a także skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem, amlodypiny z walsartanem oraz amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem nie stwierdzono toksycznego działania ogólnoustrojowego lub toksycznego wpływu na narządy docelowe, które mogłyby mieć niekorzystny wpływ na kliniczne zastosowanie skojarzenia amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd u ludzi.

Przedkliniczne badania nad bezpieczeństwem, trwające do 13 tygodni prowadzono na szczurach, którym podawano skojarzenie amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem. Stosowanie produktu złożonego spowodowało przewidywane zmniejszenie masy czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu i retikulocytów), zwiększenie stężenia mocznika w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwiększenie liczby komórek przykłębuszkowych w nerkach oraz miejscowe nadżerki w części gruczołowej żołądka szczura. Wszystkie te zmiany były odwracalne po 4-tygodniowym okresie zdrowienia i są uważane za nasilenie działań farmakologicznych.

Leczenie skojarzone amlodypiną z walsartanem i hydrochlorotiazydem nie było badane w odniesieniu do ewentualnego działania genotoksycznego lub rakotwórczego, z powodu braku dowodów na występowanie jakichkolwiek interakcji pomiędzy tymi substancjami, które od dawna znajdują się w obrocie. Amlodypinę i walsartan badano jednak osobno w odniesieniu do działania genotoksycznego i karcynogennego, uzyskując wynik negatywny.

### Amlodypina

#### Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

#### Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, ośmiokrotnie\* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano amlodypinę bezylan w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

#### Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania

rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała\*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

\*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

#### Walsartan

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów dawki toksyczne u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, w mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg na dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, rozrost kanalików nerkowych i bazofilii u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc./dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg na dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małp marmozet podczas stosowania porównywalnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie rozwinęły się nefropatie, obejmującą również zwiększone stężenie azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi.

U obu gatunków zaobserwowano również przerost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany zostały spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który wywołuje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, szczególnie u marmozet. W przypadku stosowania walsartanu u ludzi w dawkach terapeutycznych wydaje się, że przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma odniesienia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K25

Kroskarmeloza sodowa

Sodu laurylosiarczan

Mannitol

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172) – *tylko dla dawek 10 mg + 160 mg + 12,5 mg oraz*

*10 mg + 320 mg + 25 mg*

Żelaza tlenek żółty (E 172) – *tylko dla dawek 5 mg + 160 mg + 25 mg oraz 10 mg + 160 mg + 25 mg*

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 i 100 x 1 tabletka powlekana, w pudełku tekturowym.

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w opakowaniach kalendarzowych: 7, 14, 28, 56, 84, 98, 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 i 98 x 1 tabletka powlekana, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Valtricom, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr 25454

Valtricom, 5 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr 25456

Valtricom, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr 25455

Valtricom, 10 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr 25457

Valtricom, 10 mg + 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 25458

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.07.2019 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.08.2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

19.03.2025