

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Valtricom 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
Valtricom 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
Valtricom 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
Valtricom 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

*Valtricom 5 mg/160 mg/12,5 mg*

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

*Valtricom 10 mg/160 mg/12,5 mg*

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

*Valtricom 5 mg/160 mg/25 mg*

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

*Valtricom 10 mg/160 mg/25 mg*

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

*Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg*

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat)

*Valtricom 5 mg/160 mg/12,5 mg*

Comprimate filmate de culoare albă sau aproape albă, ovale, biconvexe, inscripționate cu „K1” pe una dintre fețe. Dimensiuni aproximative: 13 x 8 mm.

*Valtricom 10 mg/160 mg/12,5 mg*

Comprimate filmate de culoare roz, ovale, biconvexe, inscripționate cu „K2” pe una dintre fețe. Dimensiuni aproximative: 13 x 8 mm.

*Valtricom 5 mg/160 mg/25 mg*

Comprimate filmate de culoare galben pal, ovale, biconvexe, inscripționate cu „K3” pe una dintre fețe. Dimensiuni aproximative: 13 x 8 mm.

*Valtricom 10 mg/160 mg/25 mg*

Comprimate filmate de culoare galben-brun, ovale, biconvexe, inscripționate cu „K4” pe una dintre fețe. Dimensiuni aproximative: 13 x 8 mm.

*Valtricom 10 mg/320 mg/25 mg*

Comprimate filmate de culoare roșu-brun, ovale, biconvexe, cu dimensiuni aproximative: 18 x 9 mm.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat prin administrarea concomitentă de amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă (HCT), administrate fie sub formă de trei medicamente separate, fie ca medicament cu două componente și un medicament cu un singur component.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza recomandată de Valtricom este un comprimat pe zi, care se va administra, de preferință, dimineața.

Înainte de a trece la tratamentul cu Valtricom, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente luate în același timp. Doza de Valtricom trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației în doză fixă la momentul schimbării tratamentului.

Doza maximă recomandată de Valtricom este 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, utilizarea Valtricom este contraindicată la pacienți cu anurie (vezi pct. 4.3) și la pacienți cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) < 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Din cauza componentei valsartan, Valtricom este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este 80 mg valsartan, așadar Valtricom nu este adecvat pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). Nu au fost stabilite recomandări cu privire la dozele de amlodipină pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Când pacienții hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică sunt trecuți pe tratament cu Valtricom trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină.

##### *Insuficiență cardiacă și boala arterelor coronare*

Experiența privind utilizarea Valtricom este limitată, mai ales la administrarea dozei maxime, la pacienți cu insuficiență cardiacă și boala arterelor coronare. Se recomandă precauție la pacienții cu

insuficiență cardiacă și boala arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Valtricom, de 10 mg/320 mg/25 mg.

#### *Vârstnici (vârstă 65 ani și peste)*

Se recomandă precauție, cu monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale la pacienții vârstnici, mai ales la doza maximă de Valtricom de 10 mg/320 mg/25 mg pentru care datele disponibile la această grupă de pacienți sunt limitate. Când pacienți vârstnici hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică sunt trecuți pe tratament cu Valtricom trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină.

#### *Copii și adolescenți*

Valtricom nu este semnificativ utilizat la copii și adolescenți (pacienți cu vârsta sub 18 ani) pentru indicația de hipertensiune arterială esențială.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Valtricom poate fi administrat cu sau fără alimente.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu puțină apă, la aceeași oră din zi, de preferat dimineața.

#### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, alte derivate de sulfonamide, derivate de dihidropiridină sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică, ciroză biliară sau colestază.
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), anurie și pacienți care fac dializă.
- Administrarea concomitentă de amlodipină/valsartan/HCT împreună cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Hipokaliemie, hiponatremie și hipercalcemie refractare la tratament, și hiperuricemie simptomatică.
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc (include șocul cardiogen).
- Obstrucție a tractului de ejecție din ventriculul stâng (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și stenoză aortică de grad înalt).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarctul miocardic acut.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Nu au fost determinate siguranța și eficacitatea amlodipină în criza hipertensivă.

#### Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

A fost observată hipotensiune arterială excesivă, cu hipotensiune arterială ortostatică la 1,7% dintre pacienții tratați cu doza maximă de amlodipină/valsartan/HCT (10 mg/320 mg/25 mg) față de 1,8% dintre pacienții tratați cu valsartan/hidroclorotiazidă (320 mg/25 mg), 0,4% dintre pacienții tratați cu amlodipină/valsartan (10 mg/320 mg) și 0,2% dintre cei tratați cu hidroclorotiazidă/amlodipină (25 mg/10 mg) într-un studiu clinic controlat la pacienți cu hipertensiune arterială moderată spre severă fără complicații.

La pacienți cu depleție de sodiu și/sau depleție volumică, precum cei care primesc doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică după inițierea tratamentului cu amlodipină/valsartan/HCT. Combinația în doză fixă de amlodipină/valsartan/HCT trebuie utilizată numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volumică.

Dacă apare hipotensiunea arterială excesivă după amlodipină/valsartan/HCT, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și la nevoie trebuie să primească o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic 0,9%. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

### Modificări ale electroliților plasmatici

#### Amlodipină/valsartan/HCT

Într-un studiu controlat cu amlodipină/valsartan/HCT la mulți dintre pacienți efectele contrare ale valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg asupra potasiului seric aproape s-au echilibrat unul pe celălalt. La alți pacienți, unul dintre efecte poate fi dominant. Pentru detectarea unui posibil dezechilibru electrolitic trebuie efectuate determinări periodice ale electroliților serici la intervale de timp adecvate.

Trebuie efectuată determinarea periodică a electroliților serici și în special a potasiului la intervale de timp adecvate, pentru a detecta posibilul dezechilibru electrolitic mai ales la pacienți cu alți factori de risc, precum insuficiență renală, tratament cu alte medicamente sau antecedente de dezechilibru electrolitic.

#### Valsartan

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, înlocuitori de sare cu potasiu sau alte medicamente care pot crește nivelul de potasiu (heparină, etc.). La nevoie efectuați monitorizarea nivelului de potasiu.

#### Hidroclorotiazidă

Tratamentul cu amlodipină/valsartan/HCT trebuie să înceapă numai după corectarea hipokaliemiei și deficitului de magneziu coexistent. Diureticele tiazidice pot precipita un episod nou de hipokaliemie sau exacerba hipokaliemia pre-existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu pierderi intense de potasiu, de exemplu nefropatie cu pierdere de sare și insuficiență renală de cauză pre-renală (cardiogenă). Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, opriți amlodipină/valsartan/HCT până la corectarea stabilă a nivelului potasiului.

Diureticele tiazidice pot precipita un episod nou de hiponatremie și alcaloză hipocloremică sau exacerba hiponatremia pre-existentă. A fost observată hiponatremie cu simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie să înceapă numai după corectarea hiponatremiei pre-existente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu amlodipină/valsartan/HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții care primesc diuretice tiazidice trebuie monitorizați periodic pentru dezechilibre electrolitice, în special potasiu, sodiu și magneziu.

#### Insuficiență renală

Diureticele tiazidice pot precipita apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează amlodipină/valsartan/HCT la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electroliților serici (include potasemia), nivelul seric de creatinină și acid uric. Amlodipină/valsartan/HCT este contraindicat la pacienți cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează dializă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei de amlodipină/valsartan/HCT la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată ( $\text{RFG} \geq 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$ ).

#### Stenoză de arteră renală

Amlodipină/valsartan/HCT trebuie utilizat cu prudență în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic, deoarece ureea și creatinina plasmatică pot crește la acești pacienți.

### Transplant renal

Până în prezent nu există experiență privind siguranța utilizării amlodipină/valsartan/HCT la pacienți cu transplant renal recent.

### Insuficiență hepatică

Valsartan este eliminat în cea mai mare parte nemodificat prin bilă. Timpul de înjumătățire al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienți cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doză. La pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este 80 mg valsartan, prin urmare amlodipină/valsartan/HCT nu este adecvat la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

### Angioedem

La pacienți tratați cu valsartan a fost raportat angioedem, care include umflarea laringelui și glotei, cu obstrucția căilor respiratorii și/sau umflare a feței, buzelor, faringelui și/sau limbii. Unii dintre acești pacienți au avut în antecedente angioedem după alte medicamente care includ inhibitori ai ECA. Trebuie să opriți imediat amlodipină/valsartan/HCT la pacienți la care apare angioedem și nu trebuie reluat tratamentul.

### Insuficiență cardiacă și boala arterelor coronare/status post infarct miocardic

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, pot fi anticipate modificări ale funcției renale la subiecți predispuși. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu inhibitorii ECA și antagoniștii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și (rar) cu insuficiență renală acută și/sau deces. Au fost raportate evoluții similare pentru valsartan. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă sau status post infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale.

Într-un studiu de lungă durată cu amlodipină (PRAISE-2) controlat cu placebo la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III și IV de etiologie non-ischemică (Clasificarea New York Heart Association), amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului de cazuri de edem pulmonar, în absența unei diferențe semnificative privind incidența agravării insuficienței cardiace, comparativ cu placebo.

Blocantele canalelor de calciu, care includ amlodipină, trebuie utilizate cu precauție la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, întrucât pot crește riscul de reacții adverse cardiovasculare ulterioare și mortalitatea.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și boala arterelor coronare, în special la doză maximă de amlodipină/valsartan/HCT de 10 mg/320 mg/25 mg, deoarece datele disponibile la această grupă de pacienți sunt limitate.

### Stenoză de valvă mitrală și valvă aortică

La fel ca pentru toate medicamentele vasodilatatoare, se recomandă atenție deosebită la pacienți cu stenoză mitrală sau stenoză aortică semnificativă, cu grad mai mic.

### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul

sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAl este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie să primească tratament antihipertensiv alternativ care are profil de siguranță cunoscut pentru utilizare în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAl trebuie oprit imediat când este stabilit diagnosticul de sarcină, și la nevoie trebuie început un alt tratament (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie să primească tratament cu un antagonist al angiotensinei II precum valsartan deoarece sistemul lor renină-angiotensină nu este activat. În consecință amlodipină/valsartan/HCT nu este recomandat la această grupă de pacienți.

#### Lupus eritematos sistemic

A fost raportat că diureticele tiazidice, care includ hidroclorotiazidă, exacerbează sau activează lupusul eritematos sistemic.

#### Alte tulburări metabolice

Diureticele tiazidice, care includ hidroclorotiazidă, pot altera toleranța la glucoză și pot crește nivelurile serice de colesterol, trigliceride și acid uric. La pacienți diabetici poate fi necesară ajustarea dozei de insulină sau antidiabetice orale.

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, combinația fixă amlodipină/valsartan/HCT este contraindicată în hiperuricemie simptomatică. Hidroclorotiazida poate crește nivelul seric al acidului uric ca urmare a scăderii clearance-ului acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia precum și precipitarea unei crize de gută la pacienți susceptibili.

Diureticele tiazidice scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei în absența afecțiunilor cunoscute ale metabolismului calciului. Amlodipină/valsartan/HCT este contraindicat la pacienți cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii pre-existente. Amlodipină/valsartan/HCT trebuie întreruptă dacă apare hipercalcemie în timpul tratamentului.

Concentrațiile plasmatiche de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu diuretice tiazidice. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Opriți tratamentul cu diuretice tiazidice înaintea testelor pentru funcția glandei paratiroide.

#### Fotosensibilitate

La utilizarea diureticelor tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu amlodipină/valsartan/HCT, se recomandă întreruperea definitivă a tratamentului. Dacă este necesară reluarea diureticelor, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau raze UVA artificiale.

#### Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară care în mod obișnuit apar în interval de câteva ore până la câteva săptămâni de la administrarea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis fără tratament poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Asigurați tratament medical sau chirurgical imediat dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

#### Aspecte generale

Se recomandă prudență la pacienți care au în antecedente hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Pacienții cu alergii și astm bronșic sunt mai predispuși la reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă.

#### Vârstnici (vârsta 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de amlodipină/valsartan/HCT, de 10 mg/320 mg/25 mg, deoarece datele disponibile pentru această grupă de pacienți sunt limitate.

#### Blocare dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și BRA nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer de piele non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCT) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCT ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCT trebuie informați cu privire la riscul NMSC, li se recomandă să meargă la examinări periodice ale pielii pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a scădea riscul de cancer cutanat, pacienții trebuie să cunoască măsurile de prevenție precum expunerea limitată la soare și raze UVA artificiale și utilizarea unei protecții adecvate în caz de expunere. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, posibil cu investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCT la pacienții cu diagnostic de NMSC în antecedente (vezi și pct. 4.8).

#### Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate foarte rar cazuri severe de toxicitate respiratorie acută, care include sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). Edemul pulmonar apare de obicei în câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut simptomele sunt dispnee, febră, afectare pulmonară și hipotensiune arterială. Dacă se suspectează diagnosticul de SDRA, Valtricom trebuie oprit și administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu SDRA în antecedente după tratament cu hidroclorotiazidă.

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică poate fi considerat „practic fără sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii oficiale cu amlodipină/valsartan/HCT privind interacțiunea cu alte medicamente. Astfel, în acest capitol sunt prezentate numai informații privind interacțiunile cu alte medicamente cunoscute în formă de substanțe active individuale.

Cu toate acestea, este important să luați în considerare faptul că amlodipină/valsartan/HCT poate accentua efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

#### Utilizare concomitentă nerecomandată

<b>Componentă individuală a amlodipină/valsartan/HCT</b>	<b>Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare</b>	<b>Efectul interacțiunii cu alte medicamente</b>
Valsartan și HCT	Litiu	S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, care includ valsartan sau tiazide. Deoarece clearance-ul renal al litiu este redus de tiazide, riscul apariției toxicității litiului poate continua să crească la administrarea amlodipină/valsartan/HCT. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului în timpul administrării concomitente.
Valsartan	Diuretice care rețin potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasemia	În cazul este necesară administrarea unui medicament care afectează concentrația potasiului în asociere cu valsartan, se recomandă monitorizarea potasemiei.
Amlodipină	Grepfrut sau suc de grepfrut	Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, accentuând scăderea tensiunii arteriale.

#### Utilizare concomitentă care necesită prudență

<b>Componentă individuală a amlodipină/valsartan/HCT</b>	<b>Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare</b>	<b>Efectul interacțiunii cu alte medicamente</b>
Amlodipină	<i>Inhibitori CYP3A4</i> (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizare clinică și ajustare a dozelor.
	Inductori ai CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante, [de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină,	Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Prin urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în



	fosfenitoină, primidonă], rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i> - sunătoare)	special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> ).
	Simvastatină	Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg împreună cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.
	Dantrolen (utilizat în perfuzie)	La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asocieră cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție la hipertermie malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, precum amlodipină.
Valsartan și HCT	Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic (> 3 g/zi), și AINS neselective	AINS pot atenua efectul antihipertensiv atât al antagoniștilor angiotensinei II, cât și al hidroclorotiazidei, când se administrează concomitent. Suplimentar, utilizarea concomitentă de amlodipină/valsartan/HCT și AINS poate conduce la înrăutățirea funcției renale și la o creștere a concentrației de potasiu din plasmă. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.
Valsartan	Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir)	Rezultatele unui studiu <i>in vitro</i> la țesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.
HCT	Alcool etilic, barbiturice sau narcotice	Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau efect vasodilatator direct) poate potența hipotensiunea arterială ortostatică.
	Amantadină	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.
	Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică	Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor tiazidice, aparent datorită unei scăderi a motilității gastrointestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, precum cisapridă, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor tiazidice.
	Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente	Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic.

antidiabetice cu administrare orală)	
Metformină	Metformina trebuie utilizată cu prudență din cauza riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.
Blocante beta-adrenergice și diazoxid	Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, poate crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.
Ciclosporină	Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul hiperuricemiei și complicațiilor de tipul gutei.
Medicamente citotoxice	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.
Glicozide digitale	Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitale.
Substanțe de contrast iodate	În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.
Rășini schimbătoare de ioni	Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau la 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.
Medicamente care influențează potasemia	Efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei poate fi crescut de administrarea concomitentă de diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotrop (ACTH), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G și derivați de acid salicilic sau antiaritmice). Dacă aceste medicamente sunt prescrise în asociere cu combinația în doză fixă amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă, se recomandă monitorizarea potasemiei.
Medicamente care influențează natremia	Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, precum antidepressive, antipsihotice, antiepileptice etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung a acestor medicamente.
Medicamente care pot induce torsada vârfurilor	Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție în asociere cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.
Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfpirazonă și	Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de

	alopurinol)	sulfpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
	Metildopa	La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.
	Miorelaxante antidepolarizante (de exemplu tubocurarina)	Diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea curarizantelor.
	Alte medicamente antihipertensive	Tiazidele potențează acțiunea antihipertensivă a altor medicamente antihipertensive (de exemplu guanetidină, metildopa, beta-blocante, vasodilatatoare, blocante ale canalelor de calciu, inhibitori ECA, BRA și inhibitori direcți ai reninei [IDR]).
	Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina)	Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele vasoactive, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.
	Sărurile de calciu și vitamina D	Administrarea diureticelor tiazidice, care includ hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau săruri de calciu, poate accentua creșterea concentrației plasmatică de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate conduce la hipercalemie la pacienți cu predispoziție pentru hipercalemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

#### Blocarea dublă a SRAA cu ARA, inhibitori ECA sau aliskiren

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

#### Amlodipină

Siguranța utilizării amlodipinei în sarcină la femeie nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra reproducerii la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată numai dacă nu există alternativă terapeutică mai sigură și boala în sine are risc major la mamă și făt.

#### Valsartan

Utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI), riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII

este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță cunoscut pentru utilizare în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat când sarcina este diagnosticată, și la nevoie trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hipotensiunea arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Hydroclorotiazidă

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hydroclorotiazida traversează bariera fetoplacentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia fetoplacentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

### Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Nu există experiență privind utilizarea amlodipină/valsartan/HCT la femeile însărcinate. Pe baza datelor existente privind componentele, utilizarea amlodipină/valsartan/HCT nu este recomandată în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilat de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. Nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea valsartan în timpul alăptării. Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui. Utilizarea amlodipină/valsartan/HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă amlodipină/valsartan/HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile. Sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine determinat în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

### Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea după administrarea amlodipină/valsartan/HCT.

### Valsartan

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg pe zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculule presupun administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

### Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La pacienți care iau amlodipină/valsartan/HCT și conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avut în vedere că uneori poate apărea amețeală sau oboseală.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu amlodipină/valsartan/HCT prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de reacție poate fi afectată.

#### 4.8 Reacții adverse

- Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- Frecvente ( $\geq 1/100$  la  $< 1/10$ )
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  la  $< 1/100$ )
- Rare ( $\geq 1/10\ 000$  la  $< 1/1\ 000$ )
- Foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ),
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Profilul de siguranță a amlodipină/valsartan/HCT prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu amlodipină/valsartan/HCT și pe profilul cunoscut al componentelor individuale, amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă.

#### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța amlodipină/valsartan/HCT a fost evaluată la doza maximă de 10 mg/320 mg/25 mg într-un studiu clinic controlat, pe termen scurt (8 săptămâni), cu 2 271 de pacienți, din care 582 de pacienți au primit valsartan în combinație cu amlodipină și hidroclorotiazidă. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și temporare și au necesitat rar întreruperea terapiei. În acest studiu clinic, activ, controlat, cele mai frecvente motive pentru întreruperea terapiei cu amlodipină/valsartan/HCT au fost amețelile și hipotensiunea arterială (0,7%).

Într-un studiu clinic controlat cu durata de 8 săptămâni nu au fost observate reacții semnificative adverse, noi sau apărute brusc în cazul triplei terapii, față de efectele cunoscute ale monoterapiei sau componentelor terapiei duale.

În studiul clinic, controlat, de 8 săptămâni, modificările observate ale parametrilor de laborator în cazul combinației de amlodipină/valsartan/HCT au fost minore și conforme cu mecanismul farmacologic de acțiune a agenților monoterapiei. Prezența valsartanul în combinația triplă a atenuat efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, enumerate în *Baza de date și frecvență MedDRA pe aparate, sisteme și organe*, și frecvența acestora se referă la amlodipină/valsartan/HCT și amlodipină, valsartan și HCT individual.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență			
		Amlodipină/ valsartan/ HCT	Amlodipină	Valsartan	HCT

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Agranulocitoză, afectarea măduvei osoase	--	--	--	Foarte rare
	Scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Anemie hemolitică	--	--	--	Foarte rare
	Leucopenie	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Neutropenie	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Rare
	Anemie aplastică	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hipercalcemie	Mai puțin frecvente	--	--	Rare
	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--	Rare
	Hiperlipidemie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Alcaloză hipocloremică	--	--	--	Foarte rare
	Hipokaliemie	Frecvente	--	--	Foarte frecvente
	Hipomagneziemie	--	--	--	Frecvente
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat	--	--	--	Rare
	Tulburări psihice	Depresie	--	Mai puțin frecvente	--
Insomnie/tulburări de somn		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
Dispoziție oscilantă		--	Mai puțin frecvente	--	--
Confuzie		--	Rare	--	--
Tulburări ale sistemului nervos	Coordonare anormală	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Amețeală	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Amețeală posturală, amețeală la efort	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Sindrom extrapiramidal	--	Cu frecvență necunoscută	--	--

	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Hipertonie	--	Foarte rare	--	--
	Letargie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Neuropatie periferică, neuropatie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	--	--
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	--
	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Tremor	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipoestezie	--	Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări oculare	Glaucom acut cu unghi închis	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Tulburare vizuală	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Afectare vizuală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Efuziune coroidiană	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Tinnitus	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Vertij	Mai puțin frecvente	--	Mai puțin frecvente	--
Tulburări cardiace	Palpitații	--	Frecvente	--	--
	Tahicardia	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	--	Foarte rare	--	Rare
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--	--
Tulburări vasculare	Înroșire	--	Frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Flebită, tromboflebită	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente	--
	Dispnee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Probleme de respirație, edem pulmonar, pneumonită	--	--	--	Foarte rare
	Rinită	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Gât iritat	Mai puțin frecvente	--	--	--

	Sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct. 4.4)	--	--	--	Foarte rare
Tulburări gastrointestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
	Respirație mirositoare	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Modificarea obiceiurilor intestinale	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Constipație	--	--	--	Rare
	Scăderea apetitului alimentar	--	--	--	Frecvente
	Diaree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Senzație de uscăciune a gurii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Dispepsie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--	--
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--	--
	Grețuri	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	Frecvente
	Pancreatită	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Valori anormale ale testelor hepatice, inclusiv creșterea nivelului bilirubinei plasmatică	--	Foarte rare**	Cu frecvență necunoscută	--
	Hepatită	--	Foarte rare	--	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puțin frecvente	--	
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Dermatită buloasă	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos	--	--	--	Foarte rare
	Eritem multiform	--	Foarte rare	--	Cu frecvență necunoscută
	Exantem	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Reacție de fotosensibilitate*	--	Foarte rare	--	Rare
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Purpură	--	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Erupții cutanate tranzitorii	--	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
Decolorarea pielii	--	Mai puțin frecvente	--	--	



	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--	Frecvente
	Vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică	--	Cu frecvență necunoscută	--	Foarte rare
	Dermatită exfoliativă	--	Foarte rare	--	--
	Sindrom Stevens-Johnson	--	Foarte rare	--	--
	Edem Quincke	--	Foarte rare	--	--
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Dureri de spate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Umflarea articulațiilor	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Edem la nivelul gleznei	--	Frecvente	--	--
Tulburări renale și ale căilor urinare	Creșterea creatininei plasmatice	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Tulburări de micțiune	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Nocturie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Polachiurie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Disfuncție renală	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală acută	Mai puțin frecvente	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală și afectarea funcției renale	--	--	Cu frecvență necunoscută	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Impotență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente
	Ginecomastie	--	Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Abazie, tulburări de mers	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Disconfort, stare generală proastă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Durere toracică non-cardiacă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puțin frecvente	--	--

	Pirexie	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creșterea nivelului de lipide	--	--	--	Foarte frecvente
	Creșterea azotului ureei din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea acidului uric din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Glicozuria	--	--	--	Rare
	Scăderea concentrației plasmatică de potasiu	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea concentrației plasmatică de potasiu	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Creștere în greutate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Scădere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--	--

\*Vezi pct. 4.4 Fotosensibilitate.

\*\*În principal corelate cu colestază.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu amlodipină/valsartan/HCT. Principalul simptom al unui supradozaj cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată și o stare de amețeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, s-au raportat hipotensiune arterială sistemică pronunțată, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (care includ supraîncărcarea cu lichide), pentru a menține perfuzia și debitul cardiac, pot fi factori precipitanți.

### Abordare terapeutică

#### Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu amlodipină/valsartan/HCT impune asigurarea de asistență cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecventă a funcțiilor cardiace și respiratorii, așezarea extremităților într-o poziție

superioară față de restul corpului și supravegherea volumului circulant și a cantității de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale cu condiția ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

#### Amlodipină

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină.

Este puțin probabil ca amlodipina să fie eliminată prin hemodializă.

#### Valsartan

Este puțin probabil ca valsartanul să fie eliminat prin hemodializă.

#### Hidroclorotiazidă

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultată din diureză excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt grețurile și somnolența. Hipokaliemia poate conduce la spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glucozide digitale sau anumite medicamente antiaritmice.

Nivelul la care hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă nu a fost stabilită încă.

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai angiotensinei II, alte combinații, codul ATC: C09DX01.

#### Mecanism de acțiune

Valtricom asociază trei compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei de antagoniști ai calciului, valsartanul clasei de antagoniști ai angiotensinei II, iar hidroclorotiazida aparține clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv.

#### Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

#### Eficacitate și siguranță clinică

Amlodipină/valsartan/HCT a fost studiat într-un studiu dublu orb, activ, controlat, la pacienții hipertensivi. Un total de 2 271 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (tensiunea arterială medie de bază sistolică/diastolică a fost de 170/107 mmHg) au primit tratamente cu amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroclorotiazidă 320 mg/25 mg, amlodipină/valsartan 10 mg/320 mg, sau hidroclorotiazidă/amlodipină 25 mg/10 mg. La debutul studiului, pacienților li s-au administrat doze mai mici din combinația terapeutică și li s-a mărit doza până la doza maximă până în săptămâna 2.

În săptămâna 8, reducerea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost de 39,7/24,7 mmHg la administrarea de amlodipină/valsartan/HCT, 32,0/19,7 mmHg la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă, 33,5/21,5 mmHg la administrarea de amlodipină/valsartan și 31,5/19,5 mmHg la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă. Tripla combinație terapeutică a fost

statistic superioară fiecăreia dintre combinațiile terapeutice duale pentru reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice. Reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice la administrarea de amlodipină/valsartan/HCT a fost cu 7,6/5,0 mmHg mai mare față de valsartan/hidroclorotiazidă, cu 6,2/3,3 mmHg mai mare față de amlodipină/valsartan și cu 8,2/5,3 mmHg mai mare față de amlodipină/hidroclorotiazidă. Efectul total de reducere a tensiunii arteriale a fost obținut în 2 săptămâni de administrare a dozei maxime de amlodipină/valsartan/HCT. Procentaje statistic mai mari de pacienți au atins controlul tensiunii arteriale (< 140/90 mmHg) la administrarea de amlodipină/valsartan/HCT (71%) comparativ cu fiecare dintre combinațiile triple terapeutice (45-54%) ( $p < 0,0001$ ).

Într-un subgrup de 283 de pacienți care s-au concentrat pe monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, au fost observate niveluri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice clinic și statistic superioare în 24 de ore la administrarea combinației triple comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă, valsartan/amlodipină, și hidroclorotiazidă/amlodipină.

## Amlodipină

### Mecanism de acțiune

Componenta amlodipină din amlodipină/valsartan/HCT inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale.

### Efecte farmacodinamice

Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatice se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Similar altor blocante ale canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac fără o influență semnificativă asupra  $dp/dt$  sau asupra presiunii sau volumului telediastolic al ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu afectează funcția sinoatrială nodală sau de conducere atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților care aveau fie hipertensiune arterială fie angină, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografici.

Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină stabilă cronică, cu angină vasospastică și cu afecțiuni ale arterelor coronare documentate angiografic.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială*

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a concentrațiilor plasmatiche ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie față de terapia cu diuretice tiazidice, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33 357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, inclusiv: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (> 6 luni înainte de înscriere) sau altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentrație plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol < 35 mg/dl sau < 0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul de evaluare finală principal a fost un criteriu compus din boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind criteriul de evaluare finală principal între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Dintre criteriile de evaluare finale secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul cărui i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul cărui i s-a administrat clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38, Î 95% [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 Î 95% [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

### Valsartan

#### Mecanism de acțiune

Valsartanul este un antagonist puternic, specific receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT1, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II.

### Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea valsartanului pacienților cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale fără a afecta pulsul.

La majoritatea pacienților declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea unei singure doze orale, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține în 4-6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2-4 săptămâni.

### Hidroclorotiazida

#### Mecanism de acțiune

Zona de acțiune a diureticelor tiazidice este, în principal, în tubul contort distal al nefronului. S-a demonstrat că există un receptor de mare afinitate în cortexul renal ca loc de legare principal pentru acțiunea diureticelor tiazidice, precum și pentru inhibarea transportului NaCl în tubul contort distal. Modul de acțiune al tiazidelor este prin inhibarea mecanismului simport de transport al grupelor ionice, Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>, probabil prin competiția pentru situsul Cl<sup>-</sup>, astfel afectând mecanismele electrolitice de reabsorbție: în mod direct cresc eliminarea de sodiu și clor într-o proporție aproximativ egală, și

indirect, prin această acțiune diuretică scad volumul plasmatic, cu creșterea consecutivă a activității reninei plasmatice, secreția de aldosteron și pierderea urinară de potasiu, precum și o scădere a potasemiei.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu amlodipină/valsartan/HCT la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiune arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Altele: Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică (vezi pct. 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar reacțiile adverse și reacțiile adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

### Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68- 4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă- răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Liniaritate

Amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida prezintă o farmacocinetică liniară.

### Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

În urma administrării orale de amlodipină/valsartan/HCT la adulți sănătoși, concentrațiile maxime plasmatică ale amlodipinei, valsartanului și hidroclorotiazidei sunt atinse în 6-8 ore, 3 ore, respectiv 2 ore. Rata și măsura absorbției amlodipinei, valsartanului și hidroclorotiazidei din amlodipină/valsartan/HCT sunt aceleași ca atunci când sunt administrate individual.

### Amlodipină

#### Absorbție

După administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

#### Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatică.

#### Metabolizare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi.

#### Eliminare

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile. Zece la sută din cantitatea inițială de amlodipină și 60% din metaboliții săi se excretă prin urină.

### Valsartan

#### Absorbție

După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) cu aproximativ 50%, cu toate că, începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentrațiile plasmatică ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoțită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

#### Distribuție

Volumul de distribuție al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporție mare în țesuturi. Valsartanul se leagă intens de proteinele plasmatică (94-97%), în principal de albumina plasmatică.

### Metabolizare

Valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliți. În plasmă s-au identificat concentrații scăzute ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

### Eliminare

Valsartanul prezintă o cinetică de descompunere multiexponențială ( $t_{1/2\alpha} < 1$  oră și  $t_{1/2\beta}$  aproximativ 9 ore). Valsartanul se elimină în principal prin fecale (aproximativ 83% din doză) și urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al valsartanului este de 6 ore.

### Hidroclorotiazida

#### Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după o doză administrată oral, este rapidă ( $t_{max}$  aproximativ 2 ore). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

#### Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatică (40-70%), în principal, de albumină serică. De asemenea, hidroclorotiazida se acumulează în eritrocite, la valori, de aproximativ 3 ori față de valoarea plasmatică.

### Metabolizare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, ca și compus nemodificat.

### Eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire plasmatică mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină nemodificată prin urină. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

### Grupe speciale de pacienți

#### Copii și adolescenți (cu vârstă sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice cu privire la copii și adolescenți.

#### Pacienți vârstnici (cu vârstă de 65 ani și peste)

Timpul de atingere al concentrației plasmatică maxime al amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ariei de sub curbă (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudență în momentul creșterii dozei.



Expunerea sistemică la valsartan este ușor mărită la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri, dar acest lucru nu s-a dovedit a avea semnificație clinică.

Date limitate sugerează că clearance-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la cei hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Cum cele trei componente sunt la fel de bine tolerate la pacienții tineri și vârstnici, se recomandă terapii cu doze normale (vezi pct. 4.2).

#### Insuficiență renală

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală. După cum se așteaptă în cazul unui compus al cărui clearance renal reprezintă doar 30% din clearance-ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată pot primi, așadar, doza inițială obișnuită (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Amlodipină/valsartan/HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

#### Insuficiență hepatică

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă clearance -ul amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienții cu boală cronică hepatică ușoară până la moderată, expunerea (evaluată în funcție de valorile ASC) la valsartan este dublă față de cea observată la voluntarii sănătoși (care au caracteristici similare de vârstă, sex și greutate). Din cauza componentei valsartan, amlodipină/valsartan/HCT este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Într-o serie de studii preclinice de siguranță efectuate pe câteva specii de animale cu amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, valsartan/hidroclorotiazidă, amlodipină/valsartan și amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă, nu au existat dovezi de toxicitate sistemică sau la nivelul organelor care ar afecta negativ dezvoltarea amlodipină/valsartan/HCT pentru administrare clinică la oameni.

Studii preclinice de siguranță cu durată de până la 13 săptămâni au fost efectuate cu administrarea de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă la șobolani. Combinația în doză fixă a condus la reducerea anticipată a masei de celule roșii (eritrocite, hemoglobină, hematocrit și reticulocite), creșterea concentrației plasmatice a ureei, creatininei și potasiului, hiperplazie juxtaglomerulară (JG) la nivelul rinichilor și eroziuni focale la nivelul glandelor stomacale la șobolani. Toate aceste modificări au fost reversibile după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni și au fost considerate efecte farmacologice exagerate.

Combinația în doză fixă amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă nu a fost testată cu privire la genotoxicitate sau carcinogenitate, neexistând dovezi ale interacțiunilor dintre aceste substanțe care sunt pe piață de mult timp. Cu toate acestea, amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida au fost testate individual cu privire la genotoxicitate sau carcinogenitate, cu rezultate negative.

## Amlodipină

### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg corp.

### Afectarea fertilității

La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg corp pe zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în care masculii de șobolan au primit besilat de amlodipină timp de 30 zile, în doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg corp, s-a observat scăderea hormonului foliculostimulant și testosteronului plasmatic și, de asemenea, scăderea densității spermei, numărului spermatozoidelor mature și celulelor Sertoli.

### Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolani și șoareci care au primit amlodipină oral timp de doi ani în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg corp pe zi nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece în doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani în doză de două ori mai mare\*, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei asupra genelor sau cromozomilor.

\*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

## Valsartan

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special la om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg pe zi) în ultimele zile de gestație și lactație au determinat rate mai mici de supraviețuire, spor ponderal redus și retard în dezvoltare la pui (cu detașarea pavilionului urechii externe și deschiderea canalului auricular) (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg corp pe zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculul ia în considerare doza orală de 320 mg pe zi la un pacient cu greutate corporală de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranță valsartan în doze mari (între 200 și 600 mg/kg) a determinat la șobolani scăderea parametrilor eritrocitari (număr eritrocite, valoare hemoglobină, hematocrit) și a modificat hemodinamica renală (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (variind între 200 și 600 mg/kg corp pe zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculul ia în considerare doza orală de 320 mg pe zi la un pacient cu greutate corporală de 60 kg).

La maimuțele marmoset la doze comparabile au fost observate modificări similare, mai severe în special la nivel renal, cu apariția de nefropatie cu uremie și creatininemie crescută.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate efectul farmacologic al valsartan, cu hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuțele marmoset. Când valsartan este administrat la om în doze terapeutice hipertrofia

celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio semnificație clinică.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină

Povidonă K25

Croscarmeloză sodică

Laurilsulfat de sodiu

Manitol

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu (E470b)

#### Film

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc

Oxid roșu de fier (E172): numai pentru *10 mg/160 mg/12,5 mg și 10 mg/320 mg/25 mg*

Oxid galben de fier (E172): numai pentru *5 mg/160 mg/25 mg și 10 mg/160 mg/25 mg*

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate.

Blister (OPA-Al-PVC/Al) cu doze unitare: cutie cu 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 și 100 x 1 comprimate filmate.

Blister tip calendar (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 7, 14, 28, 56, 84, 98 comprimate filmate.

Blister tip calendar (OPA-Al-PVC/Al) cu doze unitare: cutie cu 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1 și 98 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15138/2023/01-34

15139/2023/01-34

15140/2023/01-34

15141/2023/01-34

15142/2023/01-34

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2019

Data reînnoirii autorizației: Septembrie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2023