

1. IME ZDRAVILA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata), 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bele ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VCL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VDL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VEL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rjavo rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VHL" na drugi. Približna velikost: 15 mm (dolžina) x 5,9 mm (širina).

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rjavo rumene ovalne bikonveksne tablete z zaobljenim robom in oznako "NVR" na eni strani in "VFL" na drugi. Približna velikost: 19 mm (dolžina) x 7,5 mm (širina).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravilo za odrasle bolnike, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida (HCT), ki jih jemljejo bodisi kot tri zdravila s posameznimi učinkovinami ali pa kot zdravilo z dvema učinkovinama v kombinaciji z zdravilom z eno učinkovino.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Exforge HCT je ena tableta na dan, ki jo je najbolje vzeti zjutraj.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Exforge HCT, mora biti njegov krvni tlak urejen s sočasno uporabo stabilnih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Exforge HCT mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Najvišji priporočeni odmerek zdravila Exforge HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Exforge HCT kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Exforge HCT kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Exforge HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerka amlodipina niso ugotavljali. Pri prehodu ustreznih bolnikov s hipertenzijo (glejte poglavje 4.1) z jetno okvaro na zdravilo Exforge HCT, je potrebno uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina.

Srčno popuščanje in koronarna bolezen

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je le malo izkušenj z uporabo zdravila Exforge HCT, zlasti z uporabo najvišjega odmerka. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg.

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov. Pri prehodu ustreznih starejših bolnikov s hipertenzijo (glejte poglavje 4.1) na zdravilo Exforge HCT, je potrebno uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina.

Pediatrična populacija

Zdravilo Exforge HCT ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri bolnikih, mlajših od 18 let) za indikacijo esencialna hipertenzija.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Exforge HCT je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Tablete je treba pogoltniti cele, z malo vode, vsak dan ob istem času in sicer najbolje zjutraj.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine, druge sulfonamidne derivate, dihidropiridinske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Okvara jeter, biliarna ciroza aliolestaza.
- Huda okvara ledvic ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurija in bolniki na dializi.
- Sočasna uporaba zdravila Exforge HCT in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija in močno izražena aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Bolniki s primanjkljajem natrija in/ali volumna telesnih tekočin

V kontroliranem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo nezapleteno hipertenzijo so čezmerno hipotenzijo, vključno z ortostatsko hipotenzijo, opazili pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli najvišji odmerek zdravila Exforge HCT (10 mg/320 mg/25 mg), v primerjavi z 1,8 % bolnikov, ki so prejeli valsartan/hidroklorotiazid (320 mg/25 mg), z 0,4 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg), in z 0,2 % bolnikov, ki so prejeli hidroklorotiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Pri bolnikih s primanjkljajem natrija in/ali hipovolemijo, na primer pri bolnikih, ki prejema visoke odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Exforge HCT pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Exforge HCT se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali hipovolemije.

Če se med uporabo zdravila Exforge HCT pojavi čezmerna hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

Spremembe elektrolitov v serumu

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V kontroliranem preskušanju zdravila Exforge HCT sta bila pri številnih bolnikih nasprotna učinka valsartana 320 mg in hidroklorotiazida 25 mg na koncentracijo kalija v serumu približno v ravnovesju. Pri drugih bolnikih lahko en od obeh učinkov prevlada. Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba zlasti pri bolnikih, ki imajo še druge dejavnike tveganja, kot so moteno delovanje ledvic, zdravljenje z drugimi zdravili ali neravnovesje elektrolitov v anamnezi, občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti koncentracijo kalija.

Valsartan

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Zdravljenje z zdravilom Exforge HCT je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Exforge HCT prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkaloza ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Exforge HCT razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Exforge HCT, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija), kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Exforge HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) odmerka zdravila Exforge HCT ni treba prilagajati.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice je pri zdravljenju hipertenzije z zdravilom Exforge HCT potrebna previdnost, saj pri takih bolnikih lahko pride do zvišanja koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe zdravila Exforge HCT pri bolnikih, ki jim je bila nedavno

presajena ledvica.

Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču. Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je najvišji priporočen odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Exforge HCT ni primerno za to skupino bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Exforge HCT takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati zdravila Exforge HCT.

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, vključno z valsartanom, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje z valsartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Srčno popuščanje in koronarna bolezen/obdobje po miokardnem infarktu

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu. Pregled bolnikov, ki imajo srčno popuščanje ali so v obdobju po miokardnem infarktu, mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*), je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo je priporočena previdnost, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je pri teh skupinah bolnikov na voljo le malo podatkov.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z mitralno stenozo ali s pomembno aortno stenozo, ki sicer ni močno izražena.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo

nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadene sistem renin-angiotenzin. Iz tega razloga uporaba zdravila Exforge HCT ni priporočena pri tej skupini bolnikov.

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Druge presnovne motnje

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Exforge HCT kontraindicirana. Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Exforge HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Exforge HCT prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikrita hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Exforge HCT pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitev zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida.

Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

Starejši (stari 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih je priporočena previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi najvišjega odmerka zdravila Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg, saj je za to skupino bolnikov na voljo le malo podatkov.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihalo

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Exforge HCT ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Exforge HCT z drugimi zdravili niso izvedli. V tem poglavju so zato navedeni samo podatki, ki so znani za posamezne učinkovine in njihovo medsebojno delovanje z drugimi zdravili.

Pomembno pa je upoštevati, da zdravilo Exforge HCT lahko okrepi hipotenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil.

Sočasna uporaba ni priporočena

posamezna sestavina zdravila Exforge HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
valsartan in hidroklorotiazid	litij	Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonistov angiotenzinskih receptorjev tipa II, vključno z valsartanom ali tiazidov, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Ker tiazidi zmanjšajo ledvični očistek litija, uporaba zdravila Exforge HCT lahko predvidoma poveča toksične učinke litija. Med sočasno uporabo je zato priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.
valsartan	diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija	Če kaže, da je treba v kombinaciji z valsartanom nujno uporabljati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo pogosto kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.
amlodipin	grenivka ali grenivkin sok	Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

posamezna sestavina zdravila Exforge HCT	znana interakcija s spodaj navedenim zdravilom	učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
amlodipin	<i>zaviralci CYP3A4</i> (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir)	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.
	<i>induktorji CYP3A4</i> (antiepileptiki [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [šentjanževka])	Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

	<i>simvastatin</i>	Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.
	<i>dantrolen (infuzija)</i>	Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.
	<i>takrolimus</i>	Obstaja tveganje povečanih vrednosti takrolimusa v krvi, kadar se zdravilo daje sočasno z amlodipinom. V izogib toksičnosti takrolimusa je pri dajanju amlodipina bolnikom, zdravljenih s takrolimusom, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in prilagoditev odmerka takrolimusa, kadar je to potrebno.
valsartan in hidroklorotiazid	<i>nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs</i>	NSAIDs lahko pri sočasni uporabi oslabijo antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Exforge HCT in NSAIDs povzroča poslabšanje delovanja ledvic in zvišanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.
valsartan	<i>zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)</i>	Rezultati <i>in vitro</i> študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.
HCT	<i>alkohol, barbiturati ali narkotiki</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.
	<i>amantadin</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.
	<i>antiholinergične učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca</i>	Antiholinergične učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.
	<i>antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki) – metformin</i>	Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila. Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

<i>zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid</i>	Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.
<i>ciklosporin</i>	Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.
<i>Citotoksične učinkovine</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.
<i>Digitalisovi glikozidi</i>	Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije - neželenih učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.
<i>jodirana kontrastna sredstva</i>	Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.
<i>ionske izmenjevalne smole</i>	Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu</i>	Sočasna uporaba kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline ali antiaritmikov lahko okrepi hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida. Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.
<i>zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu</i>	Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.
<i>zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes</i>	Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo <i>torsades de pointes</i> , zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.
<i>zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)</i>	Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
<i>metildopa</i>	Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.
<i>nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)</i>	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek derivatov kurara.

<i>druga antihipertenzivna zdravila</i>	Tiazidi okrepijo antihipertenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil (na primer gvanetidina, metildope, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, vazodilatatorjev, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in neposrednih zaviralcev renina (Direct Renin Inhibitors = DRI).
<i>Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.
<i>vitamin D in kalcijeve soli</i>	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE ali aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Amlodipin/valsarta/hidroklorotiazid

Z uporabo zdravila Exforge HCT pri nosečnicah ni nobenih izkušenj. Glede na obstoječe podatke o posameznih sestavinah uporaba zdravila Exforge HCT ni priporočljiva v prvem trimesečju nosečnosti in je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Exforge HCT med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Exforge HCT v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanimi varnostnimi lastnostmi še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi zdravila Exforge HCT ni.

Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m² pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Exforge HCT in vozijo motorna vozila ali uporabljajo stroje, morajo upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Exforge HCT, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene varnostne lastnosti zdravila Exforge HCT se nanašajo na podatke iz študij z zdravilom Exforge HCT in na znane varnostne lastnosti njegovih posameznih sestavin amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida.

Povzetek varnostnega profila zdravila

Varnost zdravila Exforge HCT so ocenjevali pri uporabi njegovega najvišjega odmerka 10 mg/320 mg/25 mg, in sicer v eni kontrolirani kratkotrajni (8-tedenski) klinični študiji z 2.271 bolniki, od katerih jih je 582 prejelo valsartan v kombinaciji z amlodipinom in s hidroklorotiazidom. Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave in le redko je bilo treba zaradi njih prekiniti zdravljenje. V tem aktivno kontroliranem kliničnem preskušanju sta bila najbolj pogosta razloga za prekinitev zdravljenja z zdravilom Exforge HCT omotičnost in hipotenzija (0,7 %).

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji niso opazili nobenih novih ali nepričakovanih neželenih učinkov pri uporabi tretirnega zdravljenja v primerjavi z znanimi učinki pri monoterapiji ali pri kombinaciji dveh sestavin.

V 8-tedenski kontrolirani klinični študiji so bile pri uporabi kombinacije v zdravilu Exforge HCT spremembe vrednosti laboratorijskih parametrov majhne in v skladu s farmakološkim načinom delovanja posameznih sestavin. Prisotnost valsartana v trojni kombinaciji je ublažila hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki so naštet po MedDRA razvrstitvi organskih sistemov in po pogostnosti, se nanašajo na zdravilo Exforge HCT (amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid) in na amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid posamezno.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	amlodipin	valsartan	HCT
		Exforge HCT			
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)	--	--	--	pogostnost neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, odpoved kostnega mozga	--	--	--	zelo redki
	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	--	--	pogostnost neznana	--
	hemolitična anemija	--	--	--	zelo redki
	levkopenija	--	zelo redki	--	zelo redki
	nevtropenija	--	--	pogostnost neznana	--
	trombocitopenija, včasih s purpuro	--	zelo redki	pogostnost neznana	redki
	aplastična anemija	--	--	--	pogostnost neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	--	zelo redki	pogostnost neznana	zelo redki

Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	--	--	--
	hiperkalcemija	občasni	--	--	redki
	hiperglikemija	--	zelo redki	--	redki
	hiperlipidemija	občasni	--	--	--
	hiperurikemija	občasni	--	--	pogosti
	hipokloremična alkaloza	--	--	--	zelo redki
	hipokaliemija	pogosti	--	--	zelo pogosti
	hipomagneziemija	--	--	--	pogosti
	hiponatriemija	občasni	--	--	pogosti
	poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni	--	--	--	redki
Psihiatrične motnje	depresija	--	občasni	--	redki
	nespečnost/motnje spanja	občasni	občasni	--	redki
	nihanje razpoloženja	--	občasni	--	
	zmedenost	--	redki	--	--
Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	--	--	--
	omotičnost	pogosti	pogosti	--	redki
	posturalna omotičnost, omotičnost pri telesnem naporu	občasni	--	--	--
	disgevizija	občasni	občasni	--	--
	ekstrapiramidni sindrom	--	pogostnost neznana	--	--
	glavobol	pogosti	pogosti	--	redki
	hipertonija	--	zelo redki	--	--
	letargija	občasni	--	--	--
	parestezija	občasni	občasni	--	redki
	periferna nevropatija, nevropatija	občasni	zelo redki	--	--
	somnolenca	občasni	pogosti	--	--
	sinkopa	občasni	občasni	--	--
	tremor	--	občasni	--	--
	hipoestezija	--	občasni	--	--
Očesne bolezni	akutni glavkom zaprtega zakotja	--	--	--	pogostnost neznana
	motnja vida	--	občasni	--	--
	okvara vida	občasni	občasni	--	redki
	odstop žilnice	--	--	--	pogostnost neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	--	občasni	--	--
	vertoglavica	občasni	--	občasni	--
Srčne bolezni	palpitacije	--	pogosti	--	--
	tahikardija	občasni	--	--	--
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	--	zelo redki	--	redki
	miokardni infarkt	--	zelo redki	--	--

Žilne bolezni	navali rdečice	--	pogosti	--	--
	hipotenzija	pogosti	občasni	--	--
	ortostatska hipotenzija	občasni	--	--	pogosti
	flebitis, tromboflebitis	občasni	--	--	--
	vaskulitis	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni	--
	dispneja	občasni	občasni	--	--
	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)	--	--	--	zelo redki
	dihalna stiska, pljučni edem, pljučnica	--	--	--	zelo redki
	rinitis	--	občasni	--	--
	vnetje žrela oziroma grla	občasni	--	--	--
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni	redki
	zadah	občasni	--	--	--
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata	--	občasni	--	--
	obstipacija	--	--	--	redki
	zmanjšan apetit	--	--	--	pogosti
	diareja	občasni	občasni	--	redki
	suha usta	občasni	občasni	--	--
	dispepsija	pogosti	občasni	--	--
	gastritis	--	zelo redki	--	--
	hiperplazija dlesni	--	zelo redki	--	--
	navzea	občasni	pogosti	--	pogosti
	vnetje trebušne slinavke	--	zelo redki	--	zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni	--	pogosti
	intestinalni angioedem	--	--	zelo redki	--
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	patološke vrednosti testov jetrne funkcije, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v krvi	--	zelo redki**	pogostnost neznana	--
	hepatitis	--	zelo redki	--	--
	intrahepatična holestaza, ikterus	--	zelo redki	--	redki

Bolezni kože in podkožja	alopecija	--	občasni	--	
	angioedem	--	zelo redki	pogostnost neznana	--
	bulozni dermatitis	--	--	pogostnost neznana	--
	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa	--	--	--	zelo redki
	multiformni eritem	--	zelo redki	--	pogostnost neznana
	eksantem	--	občasni	--	--
	čezmerno znojenje	občasni	občasni	--	--
	fotosenzitivnost*	--	zelo redki	--	redki
	srbenje	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	purpura	--	občasni	--	redki
	izpuščaj	--	občasni	pogostnost neznana	pogosti
	spremembe barve kože	--	občasni	--	--
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	--	zelo redki	--	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza	--	pogostnost neznana	--	zelo redki
	eksfoliativni dermatitis	--	zelo redki	--	--
	Stevens-Johnson sindrom	--	zelo redki	--	--
	Quinckerjev edem	--	zelo redki	--	--
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgijs	--	občasni	--	--
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	--	--
	otekanje sklepov	občasni	--	--	--
	krči v mišicah	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	oslabelost mišic	občasni	--	--	--
	mialgija	občasni	občasni	pogostnost neznana	--
	bolečine v okončinah	občasni	--	--	--
	otekanje gležnjev	--	pogosti	--	--
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v krvi	občasni	--	pogostnost neznana	--
	motnje uriniranja		občasni		
	nikturijs	--	občasni	--	--
	polakisurijs	pogosti	občasni		
	motnja delovanja ledvic	--	--	--	pogostnost neznana
	akutna odpoved ledvic	občasni	--	--	pogostnost neznana
	okvara in odpoved ledvic	--	--	pogostnost neznana	redki
Motnje reprodukcije in dojk	impotencia	občasni	občasni	--	pogosti
	ginekomastija		občasni	--	--

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	abazija, posturalna nestabilnost	občasni	--	--	--
	astenija	občasni	občasni	--	pogostnost neznana
	nelagodje in splošno slabo počutje	občasni	občasni	--	--
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni	--
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	--	--
	edem	pogosti	pogosti	--	--
	bolečina	--	občasni	--	--
	zvišana telesna temperatura	--	--	--	pogostnost neznana
Preiskave	zvišane vrednosti lipidov		--		zelo pogosti
	zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija sečne kisline v krvi	občasni	--	--	
	glukozurija				redki
	znižana koncentracija kalija v krvi	občasni	--	--	--
	zvišana koncentracija kalija v krvi	--	--	pogostnost neznana	--
	povečanje telesne mase	občasni	občasni	--	--
	zmanjšanje telesne mase	--	občasni	--	--

* glejte poglavje 4.4 Fotosenzitivnost

** o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Opis izbranih neželenih učinkov

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Exforge HCT ni. Najpomembnejši simptom prevelikega

odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri uporabi amlodipina poročali o izraziti in potencialno dolgotrajni obliki sistemske hipotenzije, vključno s šokom s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka zdravila Exforge HCT zahteva srčnožilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Amlodipin

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih tik pred zaužitjem amlodipina ali do dve uri po njem, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Ni verjetno, da bi amlodipin odstranili z dializo.

Valsartan

Ni verjetno, da bi valsartan odstranili z dializo.

Hidroklorotiazid

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo in hipokloremijo) in s hipovolemijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Ni ugotovljeno, v kolikšni meri je mogoče s hemodializo odstraniti hidroklorotiazid iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II, druge kombinacije, oznaka ATC: C09DX01.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Exforge HCT vsebuje tri antihipertenzivne učinkovine s komplementarnimi mehanizmi delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan med antagoniste angiotenzina II in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Kombinacija teh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Exforge HCT so proučevali v dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji pri bolnikih s hipertenzijo. Skupno je 2.271 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (njihovo povprečje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču je bilo 170/107 mmHg) prejelo kombinacije

amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroklorotiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg ali hidroklorotiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Na začetku študije so bolniki prejeli manjše odmerke svoje kombinacije zdravil, do konca 2. tedna pa so jim odmerke zvišali do polne terapevtske višine.

Po 8 tednih je bilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka 39,7/24,7 mmHg z zdravilom Exforge HCT, 32,0/19,7 mmHg s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, 33,5/21,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/valsartan in 31,5/19,5 mmHg s kombinacijo amlodipin/ hidroklorotiazid. Pri zniževanju diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka je bil trojna kombinacija statistično boljša od vsake od treh dvojnih kombinacij. Znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka je bilo z zdravilom Exforge HCT za 7,6/5,0 mmHg večje kot s kombinacijo valsartan/hidroklorotiazid, za 6,2/3,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/valsartan in za 8,2/5,3 mmHg večje kot s kombinacijo amlodipin/hidroklorotiazid. Do polnega učinka na zniževanje krvnega tlaka je prišlo po 2 tednih zdravljenja z najvišjimi odmerki zdravila Exforge HCT. Krvni tlak je uspelo uravnati (<140/90 mmHg) statistično večjemu deležu bolnikov, ki so jemali zdravilo Exforge HCT (71 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali katero od treh kombinacij s po dvema zdraviloma (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupini 283 bolnikov, ki so jim krvni tlak merili ambulantno, so opazali klinično in statistično večje znižanje 24-urnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi trojne kombinacije v primerjavi s kombinacijami valsartan/ hidroklorotiazid, valsartan/amlodipin in hidroklorotiazid/amlodipin.

Amlodipin

Mehanizem delovanja

Amlodipin v zdravilu Exforge HCT zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak.

Farmakodinamični učinki

Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dp/dt in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrijskega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci beta, niso zabeležili neželenih vplivov na

elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je raziskan pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in angiografsko potrjeno boleznijo koronarnih arterij.

Klinična učinkovitost in varnost

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl ali <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p < 0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p=0,20$).

Valsartan

Mehanizem delovanja

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II.

Klinična učinkovitost in varnost

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.

Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih.

Hidroklorotiazid

Mehanizem delovanja

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in

izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obojestranskih tveganj (odds ratio (OR)) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Exforge HCT za vse podskupine pediatrične populacije z esencialno hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Drugo: Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzinskih receptorjev so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzinskih receptorjev, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzinskih receptorjev pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Linearnost

Farmakokinetike amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida so linearne.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Po peroralni uporabi zdravila Exforge HCT pri normalnih zdravih odraslih doseže amlodipin najvišjo koncentracijo v plazmi v 6-8 urah, valsartan v 3 urah, hidroklorotiazid pa v 2 urah. Hitrosti in obsegi absorpcije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida se ne razlikujejo od tistih pri odmerjanju posameznih sestavin.

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija

Amlodipin se v jetih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

Izločanje

Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazna s končnim razpolovnim časom izločanja približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov.

Valsartan

Absorpcija

Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumine v serumu.

Biotransformacija

Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ uro in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urin (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je

približno 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra ($t_{\max}$ približno 2 uri). Zvečanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju.

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija

Hidroklorotiazid se večinoma izloča v obliki nespremenjene učinkovine.

Izločanje

V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

Starejši (starost 65 let in več)

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

Sistemska izpostavljenost valsartanu je pri starejših nekoliko povečana v primerjavi z mladimi, vendar se je pokazalo da to nima nobenega kliničnega pomena.

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Ker starejši bolniki prenašajo vse tri sestavine zdravila prav tako dobro kot mlajši, je zanje priporočen normalen način odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemsko izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojinah, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

Iz tega razloga lahko bolniki z blago do zmerno okvaro ledvic prejemajo običajne začetne odmerke (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opažali 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic

so opažali 8-kratno povečanje AUC. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Exforge HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z okvaro jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Exforge HCT kontraindicirano pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

V različnih predkliničnih študijah varnosti zdravila, ki so jih izvajali na več živalskih vrstah z amlodipinom, valsartanom in hidroklorotiazidom ter s kombinacijami valsartan/hidroklorotiazid, amlodipin/valsartan in amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (z zdravilom Exforge HCT), ni bilo znakov za sistemsko toksično delovanje ali toksično delovanje na tarčne organe, ki bi predstavljali razloge proti razvijanju zdravila Exforge HCT za klinično uporabo pri ljudeh.

Na podganah so izvajali predklinične študije varnosti s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, ki so trajale do 13 tednov. Ta kombinacija je povzročila pričakovano zmanjšanje vrednosti parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita in retikulocitov), zvišanje koncentracij sečnine, kreatinina in kalija v serumu, jukstaglomerulno hiperplazijo v ledvicah in fokalne erozije žleznega želodca pri podganah. Vse našteje spremembe so po 4 tednih okrevanja izzvenele in so bile opredeljene kot pretirani farmakološki učinki.

Kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid niso testirali glede genotoksičnosti in kancerogenosti, saj ni bilo nobenih znakov za medsebojno delovanje navedenih snovi, ki so že dolgo na trgu. Posamezno pa so glede genotoksičnosti in kancerogenosti testirali amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid, pri čemer so bili rezultati negativni.

Amlodipin

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg .

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipin v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (nepirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana vrednost dušika sečnine v krvi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri primerljivih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, med drugim do zvišanja vrednosti dušika sečnine in kreatinina v krvi.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic nima pomena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza

krospovidon (tipa A)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
smukec

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon (tipa A)
brezvoden koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)
makrogol 4000
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon (tipa A)
brezvoden koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)
makrogol 4000
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon (tipa A)
brezvoden koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)
makrogol 4000
smukec
rumeni železov oksid (E172)

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon (tipa A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)
makrogol 4000
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC pretisni omoti. En pretisni omot vsebuje 7, 10 ali 14 filmsko obloženih tablet.
Velikosti pakiranja: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 20 škatel, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet.

PVC/PVDC perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek za uporabo v bolnišnicah:
Velikosti pakiranja: 56, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.
Skupna pakiranja po 280 tablet, ki vsebujejo 4 škatle, od katerih vsaka vsebuje 70 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/569/001-012

Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/569/013-024

Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/569/025-036

Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/569/037-048

Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/09/569/049-060

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. oktober 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 30. junij 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. februar 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.