

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

#### VALICA COMBI

5 mg + 160 mg + 12,5 mg

10 mg + 160 mg + 12,5 mg

5 mg + 160 mg + 25 mg

10 mg + 160 mg + 25 mg

filmom obložena tableta

*amlodipin + valsartan + hidrohlorotiazid*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### VALICA COMBI 5 mg + 160 mg + 12,5 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 6,935 mg amlodipin besilata što odgovara 5 mg amlodipina, 160 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

#### VALICA COMBI 10 mg + 160 mg + 12,5 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 13,87 mg amlodipine besilata što odgovara 10 mg amlodipina, 160 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

#### VALICA COMBI 5 mg + 160 mg + 25 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 6,935 mg amlodipine besilata što odgovara 5 mg amlodipina, 160 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida.

#### VALICA COMBI 10 mg + 160 mg + 25 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 13,87 mg amlodipine besilata što odgovara 10 mg amlodipina, 160 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

#### VALICA COMBI 5 mg + 160 mg + 12,5 mg filmom obložene tablete

Bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "T23" na jednoj strani i bez oznake na drugoj.

#### VALICA COMBI 10 mg + 160 mg + 12,5 mg filmom obložene tablete

Blijedo žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "C96" na jednoj strani i bez oznake na drugoj.

#### VALICA COMBI 5 mg + 160 mg + 25 mg filmom obložene tablete

Žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "T25" na jednoj strani i bez oznake na drugoj.

#### VALICA COMBI 10 mg + 160 mg + 25 mg filmom obložene tablete

Žutosmeđe, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "C97" na jednoj strani i bez oznake na drugoj.



## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

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

### 4.2. Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena doza VALICA COMBI je jedna tableta na dan koju je najbolje uzimati ujutro.

Prije prelaska na VALICA COMBI bolesnici trebaju biti kontrolirani na stabilnim dozama monokomponenti koje se uzimaju u isto vrijeme. Dozu lijeka VALICA COMBI treba temeljiti na dozama pojedinih komponenata kombinacije u vrijeme prelaska.

Najviša preporučena doza amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid je 10 mg/320 mg/25 mg.

#### *Posebne populacije*

##### *Oštećenje bubrega*

Zbog hidrohlorotiazidne komponente, primjena lijeka VALICA COMBI je kontraindicirana u bolesnika s anurijom (vidjeti dio 4.3.) i u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

##### *Oštećenje jetre*

Zbog komponente valsartana, VALICA COMBI je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3.). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bezolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg te VALICA COMBI stoga nije pogodan za ovu skupinu bolesnika (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.). Preporučena doza amlodipina nije utvrđena u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Prilikom prebacivanja hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1.) s oštećenjem jetre na VALICA COMBI, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina kao komponente.

##### *Zatajenje srca i bolest koronarnih arterija*

U bolesnika sa zatajenjem srca i bolešću koronarnih arterija postoji ograničeno iskustvo s primjenom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid, posebno s najvišom dozom. Savjetuje se oprez u bolesnika sa zatajenjem srca i bolešću koronarnih arterija, posebno s najvišom dozom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid, 10 mg/320 mg/25 mg.

##### *Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)*

Zbog ograničenog broja dostupnih podataka u ovoj populaciji bolesnika, u starijih bolesnika se preporučuje oprez, uključujući češće praćenje krvnog pritiska, posebno s najvišom dozom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid, 10 mg/320 mg/25 mg. Prilikom prebacivanja starijih hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1.) na VALICA COMBI, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina kao komponente.

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u pedijatrijskoj populaciji (bolesnici mlađi od 18 godina) za indikaciju esencijalne hipertenzije.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.  
VALICA COMBI se može uzimati s hranom ili bez nje.

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

#### 4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivne supstance, druge derivate sulfonamida, derivate dihidropiridina ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- oštećenje jetre, bilijarna ciroza iliolestaza
- teško oštećenje bubrega (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anurija i bolesnici na dijalizi
- istodobna primjena VALICA COMBI s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.)
- refrakturna hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcijemija i simptomatska hiperurikemija
- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i aortalna stenoza visokog stupnja)
- hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

##### Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

U kontroliranom ispitivanju provedenom u bolesnika s umjerenom do teškom nekompliciranom hipertenzijom, izrazita hipotenzija, uključujući ortostatsku hipotenziju, viđena je u 1,7% bolesnika liječenih najvišom dozom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza (10 mg/320 mg/25 mg) u usporedbi s 1,8% bolesnika liječenih valsartanom/hidrohlorotiazidom (320 mg/25 mg), 0,4% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom (10 mg/320 mg) i 0,2% bolesnika liječenih hidrohlorotiazidom/amlodipinom (25 mg/10 mg).

U bolesnika sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenjem volumena tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, nakon početka liječenja lijekom VALICA COMBI moguća je pojava simptomatske hipotenzije. VALICA COMBI se smije primjenjivati tek nakon korigiranja snižene razine natrija i/ili volumena tekućine.

Ako se uz VALICA COMBI pojavi izrazita hipotenzija, bolesnika treba poleći na leđa i po potrebi, mu dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti kada se krvni pritisak stabilizira.

##### Promjene elektrolita u serumu

###### Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid

U kontroliranom ispitivanju amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza, suprotni učinci 320 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida na kalij u serumu su se približno uravnotežili u mnogih bolesnika. U drugih bolesnika, jedan od ovih dvaju učinaka može biti dominantan. Radi otkrivanja moguće neravnoteže elektrolita potrebno je provoditi periodičko određivanje elektrolita u serumu u odgovarajućim vremenskim intervalima.

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

###### Valsartan

Istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razine kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Po potrebi se može provesti praćenje kalija.

Hidrohlorotiazid

Liječenje lijekom VALICA COMBI se smije započeti tek nakon korigiranja hipokalijemije i eventualne prateće hipomagnezijemije. Tiazidski diuretici mogu uzrokovati novi nastup hipokalijemije ili pogoršati već postojeću hipokalijemiju. Tiazidske diuretike treba s oprezom primjenjivati u bolesnika sa stanjima koji uključuju pojačani gubitak kalija, na primjer nefropatije s gubitkom soli i prerrenalnog (kardiogenog) oštećenja bubrežne funkcije. Ako se hipokalijemija razvije tokom terapije hidrohlorotiazidom, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka VALICA COMBI sve dok se postigne stabilna korekcija ravnoteže kalija.

Tiazidski diuretici mogu uzrokovati novi nastup hiponatrijemije i hipohloremijske alkaloze ili pogoršati već postojeću hiponatrijemiju. Opažena je hiponatrijemija, praćena neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija). Liječenje hidrohlorotiazidom smije se započeti tek nakon korekcije već postojeće hiponatrijemije. U slučaju razvoja teškog ili brzog oblika hiponatrijemije tokom terapije sa lijekom VALICA COMBI, liječenje je potrebno prekinuti do normalizacije natrijemije.

Sve bolesnike koji primaju tiazidske diuretike potrebno je periodički pratiti zbog moguće neravnoteže elektrolita, osobito kalija, natrija i magnezija.

#### Oštećenje bubrega

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

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dozu lijeka VALICA COMBI nije potrebno prilagođavati.

#### Stenoza bubrežne arterije

VALICA COMBI se treba primjenjivati s oprezom u liječenju hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega budući da se u ovih bolesnika može povisiti urea u krvi i serumski kreatinin.

#### Transplantacija bubrega

Do danas ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

#### Oštećenje jetre

Valsartan se najvećim dijelom eliminira nepromijenjen putem žuči. Poluvijek amlodipina je produžen i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom; preporuke za dozu nisu utvrđene. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bezolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg, stoga VALICA COMBI nije prikladan u toj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 5.2.).

#### Angioedem

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

#### Zatajivanje srca i bolest koronarnih arterija/poslije infarkta miokarda

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

U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) amlodipina u bolesnika sa zatajivanjem srca ne-ishemijske etiologije III i IV stupnja prema NYHA (New York Heart Association Classification),



amlodipin je bio povezan s povećanim brojem izvještaja o plućnom edemu, unatoč beznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajivanja srca u usporedbi s placebom. Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Savjetuje se oprez u bolesnika sa zatajivanjem srca i bolešću koronarnih arterija, osobito pri najvišoj dozi amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid, 10 mg/320 mg/25 mg, jer su dostupni podaci u ovoj populaciji bolesnika ograničeni.

#### Stenoza aortnog i mitralnog zaliska

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

#### Trudnoća

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

#### Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebali liječiti antagonistom angiotenzina II valsartanom jer njihov renin-angiotenzinski sustav nije aktiviran. Stoga se u ovoj populaciji VALICA COMBI ne preporučuje.

#### Sistemski eritemski lupus

Prijavljeno je da tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, pogoršavaju ili aktiviraju sistemski eritematozni lupus.

#### Ostali metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, mogu promijeniti toleranciju glukoze i povišati razine holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. U bolesnika sa šećernom bolešću može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili peroralnih hipoglikemijskih lijekova.

Zbog hidrohlorotiazidne komponente VALICA COMBI je kontraindiciran u simptomatskoj hiperurikemiji. Hidrohlorotiazid može povišati razinu mokraćne kiseline u serumu zbog sniženog klirensa mokraćne kiseline te može uzrokovati ili pogoršati hiperurikemiju, kao i potaknuti pojavu gihta u podložnih bolesnika. Tiazidi smanjuju izlučivanje kalcija urinom i mogu uzrokovati povremeno i blago povišenje kalcija u serumu u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija. VALICA COMBI je kontraindiciran u bolesnika s hiperkalcijemijom te se smije primjenjivati tek nakon korekcije eventualne, već postojeće hiperkalcijemije. Ako se tokom liječenja lijekom VALICA COMBI razvije hiperkalcijemija, liječenje treba prekinuti. Tokom liječenja s tiazidima potrebno je periodički pratiti razine kalcija u serumu. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Primjenu tiazida treba prekinuti prije izvođenja testova paratireoidne funkcije.

#### Fotosenzitivnost

Slučajevi fotosenzitivnih reakcija su prijavljeni s tiazidnim diureticima (vidjeti dio 4.8.). Ako se tokom liječenja lijekom VALICA COMBI javi fotosenzitivna reakcija, preporučuje se prekinuti liječenje.

Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

#### Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sulfonamid hidrohlorotiazid povezuje se s idiosinkrazijskom reakcijom koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup gubitka oštine vida ili bol oka i tipično se javlja unutar nekoliko sati do tjedan dana nakon početka liječenja. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnoga gubitka vida.

Primarno liječenje je prekinuti primjenu hidrohlorotiazida što je brže moguće. Ako očni pritisak ostane nekontroliran, mogla bi se pokazati potreba za neodložnom liječničkim ili kirurškim liječenjem. Faktori rizika za razvoj akutnoga glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati i alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

#### Općenito

Nužan je oprez u bolesnika koji su već bili preosjetljivi na druge antagoniste angiotenzin II receptora. Reakcije preosjetljivosti na hidrohlorotiazid su vjerojatnije u bolesnika s alergijom i astmom.

#### Starije osobe (u dobi od 65 i više godina)

Zbog ograničenog broja dostupnih podataka u ovoj populaciji bolesnika, u starijih bolesnika se preporučuje oprez, uključujući češće praćenje krvnog pritiska, posebno pri najvišoj dozi amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid, 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega).

Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

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

#### Nemelanomski rak kože

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

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

#### Akutna respiratorna toksičnost

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

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza s drugim lijekovima. Stoga su u ovom dijelu navedene samo one informacije o interakcijama koje su poznate za pojedinačne djelatne tvari.

No važno je uzeti u obzir da VALICA COMBI može povećati hipotenzivni učinak drugih antihipertenzivnih lijekova.

Istodobna primjena nije preporučena

Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza (pojedinačna komponenta lijeka)	Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima	Učinak interakcije s drugim lijekovima
Valsartan i HCT	Litij	Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost tokom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima, antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan ili tiazide. Budući da je bubrežni klirens litija smanjen s tiazidima, rizik od toksičnosti litija vjerojatno se može povećati s lijekom VALICA COMBI. Stoga, tokom istodobne primjene preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija litija u serumu.
Valsartan	Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene soli koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razine kalija	Ako se u kombinaciji s valsartanom smatra nužnim primijeniti lijek koji utječe na razine kalija, savjetuje se često praćenje razina kalija u plazmi.
Amlodipin	Grejp ili sok od grejpa	Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učinkom na snižavanje krvnog pritiska.

Oprez je potreban kod istodobne primjene

Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza (pojedinačna komponenta lijeka)	Poznate interakcije sa sljedećim lijekovima	Učinak interakcije s drugim lijekovima
Amlodipin	<i>CYP3A4 inhibitori</i> (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir)	Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga bi moglo biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.
	<i>CYP3A4 induktori</i> (antikonvulzivni lijekovi [npr.	Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati.

	<p>karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [gospina trava])</p>	<p>Stoga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti reguliranje doze tokom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>).</p>
	<p><i>Simvastatin</i></p>	<p>Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.</p>
	<p><i>Dantrolen (infuzija)</i></p>	<p>U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih na malignu hipertermiju i u zbrinjavanju maligne hipertermije.</p>
<p>Valsartan i hidrohlorotiazid</p>	<p><i>Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAILi), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore), acetilsalicilatnu kiselinu (&gt;3 g/dan) i neselektivne NSAIL-e</i></p>	<p>Pri istodobnoj primjeni, NSAIL-i mogu oslabiti antihipertenzivni učinak i antagonista angiotenzina II i hidrohlorotiazida. Osim toga, istodobna primjena lijeka VALICA COMBI i NSAIL-a može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.</p>
<p>Valsartan</p>	<p><i>Inhibitori prijenosnika unosa (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir)</i></p>	<p>Rezultati <i>in vitro</i> ispitivanja na ljudskom tkivu jetre pokazuju da je valsartan supstrat jetrenog nosnog prijenosnika OATP1B1 i jetrenog efluksnog prijenosnika MRP2. Istodobna primjena inhibitora prijenosnika unosa (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu.</p>
<p>Hidrohlorotiazid</p>	<p><i>Alkohol, barbiturati ili narkotici</i></p>	<p>Istodobna primjena tiazidskih diuretika s lijekovima koji također imaju učinak sniženja krvnog pritiska (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava ili direktnom vazodilatacijom) može potencirati ortostatsku hipotenziju.</p>
	<p><i>Amantadin</i></p>	<p>Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu povećati rizik od nuspojava uzrokovanih amantadinom.</p>
	<p><i>Antiholinergijski</i></p>	<p>Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može</p>

<i>lijekovi i drugi lijekovi koji utiču na motilitet želuca</i>	se povećati antiholinergijskim lijekovima (npr. atropin, biperiden), vjerojatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Nasuprot tome, predviđa se da prokinetički lijekovi, kao što su cisapridi, mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.
<i>Antidijabetički lijekovi</i> (npr. inzulin i oralni antidijabetički lijekovi) - <i>Metformin</i>	Tiazidi mogu promijeniti toleranciju na glukozu. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu antidijabetičkih lijekova.  Metformin treba oprezno primjenjivati zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidrohlorotiazidom.
<i>Beta blokatori i diazoksid</i>	Istodobna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, s beta blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.
Ciklosporin	Istodobno liječenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperurikemije i komplikacija gihta.
Citotoksični lijekovi	Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosamid, metotreksat) putem bubrega i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.
Glikozidi digitalisa	Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvani tiazidima mogu se javiti kao nuspojave koje pogoduju nastupu srčanih aritmija izazvanih digitalisom.
<i>Jodna kontrastna sredstva</i>	U slučaju dehidracije izazvane diuretikom postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno kod primjene visokih doza proizvoda s jodom. Bolesnike je prije primjene potrebno rehidrirati.
<i>lonsko-izmjenjivačke smole</i>	Holestiramin ili holestipol smanjuju apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid. To može rezultirati subterapijskim učincima tiazidnih diuretika. Međutim, postupnim doziranjem hidrohlorotiazida i smole tako da se hidrohlorotiazid primjenjuje najmanje 4 sata prije ili 4-6 sati nakon primjene smola, moguće je svesti interakciju na najmanju moguću mjeru.
<i>Lijekovi koji utječu na razinu kalija u serumu</i>	Istodobna primjena diuretika koji povećavaju izlučivanje kalija, kortikosteroida, laksativa, adrenokortikotropnog hormona (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina

		G i derivata salicilne kiseline ili antiaritmici, mogu povećati hipokalijemijski učinak hidrohlorotiazida. Ako će se ti lijekovi propisivati s kombinacijom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi.
	<i>Lijekovi koji utječu na razinu natrija u serumu</i>	Hiponatrijemijski učinak diuretika može se dodatno pojačati istodobnom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. U slučaju dugotrajne primjene tih lijekova nužan je oprez.
	<i>Lijekovi koji bi mogli izazvati pojavu torsades de pointes</i>	Zbog rizika od hipokalijemije potreban je oprez prilikom primjene hidrohlorotiazida kad je povezan s lijekovima koji mogu izazvati pojavu <i>torsades de pointes</i> , osobito antiaritmici klase Ia i klase III i nekim antipsihoticima.
	<i>Lijekovi koji se koriste za liječenje gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)</i>	Može biti potrebno prilagodavanje doze urikozuričkih lijekova budući da hidrohlorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena s tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid, može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.
	<i>Metildopa</i>	Postoje izolirana izvješća o hemolitičkoj anemiji prilikom istodobne primjene hidrohlorotiazida i metildope.
	<i>Nedepolarizirajući relaksansi skeletnih mišića (npr. tubokurarin)</i>	Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, pojačavaju djelovanje derivata kurarea.
	<i>Ostali antihipertenzivni lijekovi</i>	Tiazidi pojačavaju antihipertenzivno djelovanje drugih antihipertenzivnih lijekova (npr. gvanetid, metildopa, beta-blokatori, vazodilatatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori, ARB-i i direktni inhibitori renina).
	<i>Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hidrohlorotiazid može smanjiti odgovor na presorne amine kao što je noradrenalin. Klinički značaj tog učinka nije siguran i nije dostatan da bi se isključila njihova primjena.
	<i>Vitamin D i kalcijeve soli</i>	Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, s vitaminom D ili s kalcijevim solima može potencirati povišenje kalcija u serumu. Istodobna primjena diuretika tiazidnog tipa može dovesti do hiperkalcijemije u bolesnika predisponiranih za hiperkalcijemiju (npr. hiperparatiroidizam, malignom ili stanja

		posredovana vitaminom D) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcija.
--	--	---

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

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

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

##### Amlodipin

Sigurnost amlodipina u ljudskoj trudnoći nije utvrđena. U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3.). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

##### Valsartan

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIIRA) se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena AIIIRA je kontraindicirana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

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

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

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

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

#### Hidrohlorotiazid

Postoji ograničeno iskustvo s hidrohlorotiazidom tokom trudnoće, posebno tokom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna.

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

#### Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid

Nema iskustva s primjenom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza u trudnica. Na temelju postojećih podataka o komponentama, primjena lijeka VALICA COMBI se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja, dok je tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### Dojenje

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3-7 %, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Nisu dostupne informacije o primjeni valsartana i/ili amlodipina tokom dojenja. Hidrohlorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama koji uzrokuju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje majčinog mlijeka. Primjena lijek VALICA COMBI tokom dojenja se ne preporučuje. Ako se VALICA COMBI uzima tokom dojenja, doze moraju biti najmanje moguće. Tokom dojenja je poželjno alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

#### Plodnost

Ne postoje klinička ispitivanja djelovanja amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza na plodnost.

#### Valsartan

Valsartan nije imao štetnih učinaka na reprodukciju mužjaka ili ženki štakora pri peroralnim dozama od najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m<sup>2</sup> (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna masa bolesnika 60 kg).

#### Amlodipin



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

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Bolesnici koji uzimaju VALICA COMBI i upravljaju vozilima ili rade na mašinama trebaju imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili iscrpljenost.

Amlodipin može blago ili umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Ako bolesnici koji uzimaju VALICA COMBI pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja mogla bi biti narušena.

#### 4.8. Nuspojave

Niže prikazani sigurnosni profil lijeka VALICA COMBI temelji se na kliničkim ispitivanjima amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza i poznatom sigurnosnom profilu pojedinačnih komponenti amlodipina, valsartana i hidrohlorotiazida.

##### Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Promjene vrijednosti laboratorijskih parametara opažene s kombinacijom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza tokom 8-sedmičnog kontroliranog kliničkog ispitivanja bile su manje i u skladu s farmakološkim mehanizmom djelovanja pojedinačnih komponenti. Prisutnost valsartana u trojnoj kombinaciji oslabila je hipokalijemijski učinak hidrohlorotiazida.

##### Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave, navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, odnose se na amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji i amlodipin, valsartan i HCT pojedinačno. Vrlo često:  $\geq 1/10$ ; često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ; manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ; rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ; vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$ , nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave	Učestalost			
		Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza	Amlodipin	Valsartan	Hidrohlorotiazid
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)	--	--	--	Nepoznato
Poremećaji krvi	Agranulocitoza,	--	--	--	Vrlo rijetko

i limfnog sustava	zatajenje koštane srži				
	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	--	--	Nepoznato	--
	Hemolitička anemija	--	--	--	Vrlo rijetko
	Leukopenija	--	Vrlo rijetko	--	Vrlo rijetko
	Neutropenija	--	--	Nepoznato	--
	Trombocitopenija, ponekad s purpurom	--	Vrlo rijetko	Nepoznato	Rijetko
	Aplastična anemija	--	--	--	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	--	Vrlo rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija	Manje često	--	--	--
	Hiperkalcijemija	Manje često	--	--	Rijetko
	Hiperglikemija	--	Vrlo rijetko	--	Rijetko
	Hiperlipidemija	Manje često	--	--	--
	Hiperuricemija	Manje često	--	--	Često
	Hipohloremijska alkalozia	--	--	--	Vrlo rijetko
	Hipokalijemija	Često	--	--	Vrlo često
	Hipomagnezijemija	--	--	--	Često
	Hiponatrijemija	Manje često	--	--	Često
	Pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja	--	--	--	Rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	--	Manje često	--	Rijetko
	Nesanica/ poremećaji spavanja	Manje često	Manje često	--	Rijetko
	Promjene raspoloženja	--	Manje često	--	--
	Konfuzija	--	Rijetko	--	--
Poremećaji živčanog sistema	Poremećaj koordinacije	Manje često	--	--	--
	Omaglica	Često	Često	--	Rijetko
	Posturalna omaglica, omaglica uslijed tjelesnog napora	Manje često	--	--	--
	Disgeuzija	Manje često	Manje često	--	--
	Ekstrapiramidni sindrom	--	Nepoznato	--	--
	Glavobolja	Često	Često	--	Rijetko
	Hipertonija	--	Vrlo rijetko	--	--
	Letargija	Manje često	--	--	--
Parestezija	Manje često	Manje često	--	Rijetko	

	Periferna neuropatija, neuropatija	Manje često	Vrlo rijetko	--	--
	Somnolencija	Manje često	Često	--	--
	Sinkopa	Manje često	Manje često	--	--
	Tremor	--	Manje često	--	--
	Hipoestezija	--	Manje često	--	--
Poremećaji oka	Akutni glaukom zatvorenog kuta	--	--	--	Nepoznato
	Poremećaj vida	--	Manje često	--	--
	Oštećenje vida	Manje često	Manje često	--	Rijetko
	Efuzija žilnice	--	--	--	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	--	Manje često	--	--
	Vrtoglavica	Manje često	--	Manje često	--
Srčani poremećaji	Palpitacije	--	Često	--	--
	Tahikardija	Manje često	--	--	--
	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija)	--	Vrlo rijetko	--	Rijetko
	Infarkt miokarda	--	Vrlo rijetko	--	--
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine	--	Često	--	--
	Hipotenzija	Često	Manje često	--	--
	Ortostatska hipotenzija	Manje često	--	--	Često
	Flebitis, tromboflebitis	Manje često	--	--	--
	Vaskulitis	--	Vrlo rijetko	Nepoznato	--
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često	--
	Dispneja	Manje često	Manje često	--	--
	Respiratorni distres, plućni edem, pneumonitis	--	--	--	Vrlo rijetko
	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)	--	--	--	Vrlo rijetko
	Rinitis	--	Manje često	--	--
	Nadraženost grla	Manje često	--	--	--
Poremećaji probavnog sistema	Nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu	Manje često	Često	Manje često	Rijetko
	Zadah iz usta	Manje često	--	--	--

	Promijenjene navike pražnjenja crijeva	--	Manje često	--	--
	Konstipacija	--	--	--	Rijetko
	Smanjen apetit	--	--	--	Često
	Proljevanje	Manje često	Manje često	--	Rijetko
	Suha usta	Manje često	Manje često	--	--
	Dispepsija	Često	Manje često	--	--
	Gastritis	--	Vrlo rijetko	--	--
	Hiperplazija gingive	--	Vrlo rijetko	--	--
	Mučnina	Manje često	Često	--	Često
	Pankreatitis	--	Vrlo rijetko	--	Vrlo rijetko
	Povraćanje	Manje često	Manje često	--	Često
Poremećaji jetre i žuči	Poremećeni testovi jetrene funkcije, uključujući povišen bilirubin u krvi	--	Vrlo rijetko**	Nepoznato	--
	Hepatitis	--	Vrlo rijetko	--	--
	Intrahepatična kolestaza, žutica	--	Vrlo rijetko	--	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	--	Manje često	--	--
	Angioedem	--	Vrlo rijetko	Nepoznato	--
	Bulozni dermatitis	--	--	Nepoznato	--
	Reakcije slične kožnom eritematoznom lupusu, reaktivacija kožnog eritematoznog lupusa	--	--	--	Vrlo rijetko
	Multiformni eritem	--	Vrlo rijetko	--	Nepoznato
	Egzantem	--	Manje često	--	--
	Hiperhidroza	Manje često	Manje često	--	--
	Fotosenzitivna reakcija*	--	Vrlo rijetko	--	Rijetko
	Svrbež	Manje često	Manje često	Nepoznato	--
	Purpura	--	Manje često	--	Rijetko
	Osip	--	Manje često	Nepoznato	Često
	Promjena boje kože	--	Manje često	--	--
	Urtikarija i druge vrste osipa	--	Vrlo rijetko	--	Često
	Nekrotizirajući vaskulitis i toksična	--	Nepoznato	--	Vrlo rijetko

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

	mokraćna kiselina u krvi				
	Glikozurija	--	--	--	Rijetko
	Sniženi kalij u krvi	Manje često	--	--	--
	Povišen kalij u krvi	--	--	Nepoznato	--
	Povećanje tjelesne težine	Manje često	Manje često	--	--
	Smanjenje tjelesne težine	--	Manje često	--	--

\* Vidjeti dio 4.4. Fotosenzitivnost

\*\* Uglavnom upućuje na holestazu

#### Opis odabranih nuspojava

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

#### **Prijavljivanje sumnje na nuspojave**

Prijavljivanje sumnje na nuspojave, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na nuspojave doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu nuspojava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ALMBiH ili,
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojave, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi

Nema iskustva s predoziranje amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza. Glavni simptom predoziranja valsartanom je izrazita hipotenzija s omaglicom. Predoziranje amlodipinom može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije te moguće refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i potencijalno produžena sistemska hipotenzija, uključujući šok sa smrtnim ishodom, prilikom primjene amlodipina.

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

##### Liječenje

##### Amlodipin/Valsartan/Hidrohlorotiazid

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

### Amlodipin

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

### Valsartan

Valsartan se ne može ukloniti hemodijalizom.

### Hidrohlorotiazid

Predoziranje hidrohlorotiazidom povezano je sa smanjenjem elektrolita (hipokalijemijom, hipohloremijom) i hipovolemijom kao rezultatom obilne diureze. Najčešći znaci i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može rezultirati spazmima mišića i/ili pojačati aritmiju povezanu s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmijskih lijekova. Stupanj uklanjanja hidrohlorotiazida hemodijalizom nije utvrđen.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

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

#### Mehanizam djelovanja

VALICA COMBI kombinira tri antihipertenzivna sastojka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog pritiska u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: amlodipin pripada skupini kalcijevih antagonista, valsartan pripada skupini antagonista angiotenzina II, a hidrohlorotiazid pripada skupini tiazidnih diuretika. Kombinacija ovih lijekova ima dodatni antihipertenzivni učinak.

#### Amlodipin/Valsartan/Hidrohlorotiazid

##### Klinička djelotvornost i sigurnost

Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza je ispitivan u dvostruko slijepoj, aktivno kontroliranoj ispitivanju u hipertenzivnih bolesnika. Ukupno je 2271 bolesnik s umjerenom do teškom hipertenzijom (početna srednja vrijednost sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska bila je 170/107 mmHg) liječen amlodipinom/valsartanom/hidrohlorotiazidom od 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hidrohlorotiazidom od 320 mg/25 mg, amlodipinom/valsartanom od 10 mg/320 mg, odnosno hidrohlorotiazidom/amlodipinom od 25 mg/10 mg. Na početku ispitivanja bolesnicima su dane niže doze kombiniranih lijekova koje su titrirane do pune doze liječenja do 2. sedmice.

U 8. sedmici, srednja vrijednost sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska bila je 39,7/24,7 mmHg s amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza, 32,0/19,7 mmHg s valsartanom/hidrohlorotiazidom, 33,5/21,5 mmHg s amlodipinom/valsartanom te 31,5/19,5 mmHg s amlodipinom/hidrohlorotiazidom. Sniženje dijastoličkog i sistoličkog krvnog pritiska postignuto trojnom kombinacijskom terapijom bilo je statistički superiornije od onoga postignutog bilo kojim od tri dvojna kombinacijska liječenja. Sniženje sistoličkog/dijastoličkog krvnog pritiska postignuto amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza bilo je 7,6/5,0 mmHg veće nego s valsartanom/hidrohlorotiazidom, za 6,2/3,3 mmHg veće od onog s amlodipinom/valsartanom te za 8,2/5,3 mmHg veće od onog s amlodipinom/hidrohlorotiazidom. Potpuni učinak na sniženje krvnog pritiska postignut je nakon 2 sedmice primjene najviše doze amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza. Statistički veći udjeli bolesnika postigli su kontrolu krvnog pritiska (<140/90 mmHg) s amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza (71%) u usporedbi s primjenom bilo koje od tri dvojne kombinacijske terapije (45-54%) (p<0,0001).

U podskupini od 283 bolesnika u kojih se usredotočilo na praćenje ambulantno izmjerenog krvnog pritiska, opaženo je klinički i statistički superiornije sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog pritiska

unutar 24 sata uz trojnu kombinaciju u usporedbi s valsartanom/hidrohlorotiazidom, valsartanom/amlodipinom i hidrohlorotiazidom/amlodipinom.

## Amlodipin

### Mehanizam djelovanja

Amlodipinska komponenta lijeka VALICA COMBI inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina je direktni relaksirajući učinak na glatke mišiće krvnih žila, što uzrokuje smanjenje perifernog vaskularnog otpora i krvnog pritiska.

### Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tokom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na dP/dt ili na krajnji dijastolički pritisak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza zdravim životinjama i ljudima, čak i kada se u ljudi primjenjivao istodobno s beta-blokatorima.

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

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

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Primjena u hipertenzivnih bolesnika

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

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



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

## Valsartan

### Mehanizam djelovanja

Valsartan je lijek djelatan pri peroralnoj primjeni, koji je potentan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT<sub>1</sub>, odgovornu za poznata djelovanja angiotenzina II.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog pritiska, bez uticaja na brzinu pulsa. U većine bolesnika nastup antihipertenzivne aktivnosti počinje unutar 2 sata nakon primjene jednokratne peroralne doze, a vršni pad krvnog pritiska postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje više od 24 sata nakon primjene. Tokom ponavljane primjene, maksimalno sniženje krvnog pritiska, s bilo kojom dozom, se općenito postiže unutar 2-4 sedmice.

## Hidrohlorotiazid

### Mehanizam djelovanja

Mjesto djelovanja tiazidnih diuretika primarno je distalni zavijeni tubul bubrega. Pokazalo se da je receptor visokog afiniteta u bubrežnoj kori primarno mjesto vezanja za djelovanje tiazidnih diuretika i inhibiciju transporta NaCl-a u distalnom zavijenom tubulu. Način djelovanja tiazida je kroz inhibiciju Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> simportera, pretpostavlja se nadmetanjem za mjesto vezanja Cl<sup>-</sup>, čime se utiče na mehanizme reapsorpcije elektrolita: direktnim povećanjem izlučivanja natrija i hlorida u otprilike podjednakoj mjeri, a indirektno smanjenjem volumena plazme putem ovog diuretskog djelovanja, s posljedičnim povećanjem aktivnosti renina u plazmi, lučenja aldosterona i gubitka kalija mokraćom te sniženja kalija u serumu.

### Nemelanomski rak kože

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

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka originatora za amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju esencijalne hipertenzije (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i ARB-ove.

ACE inhibitori i ARB-ovi stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (vidjeti dio 4.4.).

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

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Linearnost

Amlodipin, valsartan i hidrohlorotiazid pokazuju linearnu farmakokinetiku.

### Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid

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

### Amlodipin

#### Apsorpcija

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

#### Distribucija

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

#### Biotransformacija

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

#### Eliminacija

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

### Valsartan

### Apsorpcija

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

### Distribucija

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  oko 9 h). Valsartan se primarno eliminira stolicom (oko 83% doze) i mokraćom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvijek valsartana je 6 sati.

## Hidrohlorotiazid

### Apsorpcija

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

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

### Distribucija

Prividni volumen distribucije je 4-8 l/kg. Cirkulirajući hidrohlorotiazid se veže na proteine u serumu (40-70%), uglavnom na serumski albumin. Hidrohlorotiazid se također akumulira u eritrocitima s razinom od otprilike 3 puta većom od razine u plazmi.

### Biotransformacija

Hidrohlorotiazid se eliminira uglavnom kao nepromijenjen lijek.

### Eliminacija

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

## Posebne populacije

### Pedijatrijski bolesnici (ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji.

### Starije osobe (65 godina ili više)

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u mladim i starijih bolesnika. U starijih bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina, što uzrokuje povećanja površine ispod

krivulje (AUC) i poluvijek eliminacije. Srednja sistemska vrijednost AUC valsartana viša je za 70% u starijih osoba nego u mladim osoba, te je stoga nužan oprez pri povećavanju doze.

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

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

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

#### Oštećenje bubrega

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

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

Kad postoji oštećenje bubrega, povećavaju se srednja vrijednost vršnih razina u plazmi i AUC vrijednosti hidrohlorotiazida, a smanjuje se brzina izlučivanja mokraćom. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega opaženo je 3-puta povećanje AUC-a hidrohlorotiazida. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega opaženo je 8-puta povećanje AUC-a. VALICA COMBI je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, anurijom ili u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.3.).

#### Oštećenje jetre

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

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Amlodipin/Valsartan/Hidrohlorotiazid

U nizu nekliničkih ispitivanja sigurnosti, provedenih na nekoliko vrsta životinja s amlodipinom, valsartanom, hidrohlorotiazidom, valsartanom/hidrohlorotiazidom, amlodipinom/valsartanom te amlodipinom/valsartanom/hidrohlorotiazidom u fiksnoj kombinaciji doza, nije bilo dokaza sistemske toksičnosti ili toksičnosti za pojedini ciljani organ koji bi negativno utjecali na razvoj amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u fiksnoj kombinaciji doza za kliničku primjenu u ljudi.

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

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

## Amlodipin

### Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu okota, produženo trajanje poroda i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

### Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora koji su primali amlodipin (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od najviše 10 mg/kg/dan (8 puta više\* od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m<sup>2</sup>). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana primali amlodipin bezilat u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi, kao i smanjenja gustoće sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

### Karcinogeneza, mutageneza

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

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

\* na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

## Valsartan

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

U štakora su doze pri kojima se javlja materinska toksičnost (600 mg/kg/dan) u posljednjim danima gestacije i laktacije dovele do nižeg preživljavanja, nižeg prinosa težine i odgođenog razvoja (odvojenost ušne školjke i otvaranje slušnog kanala) u mladunčadi (vidjeti dio 4.6.). Takve doze u štakora (600 mg/kg/dan) otprilike su 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m<sup>2</sup> (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

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

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

Hipertrofija jukstaklomerularnih bubrežnih stanica također je viđena u obje vrste. Za sve se promjene smatralo da ih je uzrokovalo farmakološko djelovanje valsartana koji stvara produljenu hipotenziju, osobito u marmoseta. Kod terapijskih doza valsartana u ljudi čini se da hipertrofija jukstaklomerularnih bubrežnih stanica nema nikakav značaj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

VALICA COMBI 5 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza  
makrogol 4000  
talk  
titanijev dioksid (E171)

VALICA COMBI 10 mg/160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza  
makrogol 4000  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)

VALICA COMBI 5 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza  
makrogol 4000  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)

VALICA COMBI 10 mg/160 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična krospovidon  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza  
makrogol 4000

talk  
željezov oksid, žuti (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

30 (3 x 10) filmom obloženih tableta u Al/Al blisteru, u kutiji.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

## **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo  
Igmanska 5a  
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-1-5591/20 od 01.11.2021. god.  
04-07.3-1-5592/20 od 01.11.2021. god.  
04-07.3-1-5593/20 od 01.11.2021. god.  
04-07.3-1-5594/20 od 01.11.2021. god.

## **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

23.11.2023.godine