

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Awerkano 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

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

Awerkano 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

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

Awerkano 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

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

Awerkano 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

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

Awerkano 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena 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)

Awerkano 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bele, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »LLL« na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani tablete, dolžine približno 15,3 mm in širine približno 6,2 mm.

Awerkano 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rumene, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »LLH« na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani tablete, dolžine približno 15,3 mm in širine približno 6,2 mm.

Awerkano 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumene, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »HLL« na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani tablete, dolžine približno 15,3 mm in širine približno 6,2 mm.

Awerkano 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rjavo-rumene, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »HLH« na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani tablete, dolžine približno 15,3 mm in širine približno 6,2 mm.

Awerkano 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Rjavo-rumene, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako »HHH« na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani tablete, dolžine približno 19,1 mm in širine približno 8,3 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je ustrezno uravnan 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 Awerkano je ena tableta na dan, ki jo je najbolje vzeti zjutraj.

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

Največji priporočeni odmerek zdravila Awerkano je 10 mg/320 mg/25 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zaradi vsebnosti valsartana je zdravilo Awerkano kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Awerkano 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 okvaro jeter na zdravilo Awerkano je potrebno uporabiti najmanjši razpoložljiv odmerek amlodipina.

Srčno popuščanje in bolezen koronarnih arterij

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in boleznijo koronarnih arterij je le malo izkušenj z uporabo kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, zlasti z uporabo največjega odmerka. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in boleznijo koronarnih arterij je priporočljiva previdnost, zlasti pri uporabi največjega odmerka zdravila Awerkano 10 mg/320 mg/25 mg.

Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je priporočljiva previdnost, kar vključuje bolj pogosto merjenje krvnega tlaka, zlasti pri uporabi največjega odmerka zdravila Awerkano 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 Awerkano je potrebno uporabiti najmanjši razpoložljiv odmerek amlodipina.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Awerkano je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Tablete je treba pogoltniti cele, z nekaj 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 ali holestaza.
- Huda okvara ledvic ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurija in bolniki na dializi.
- Sočasna uporaba zdravila Awerkano in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalciemija 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 nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo nezapleteno hipertenzijo so čezmerno hipotenzijo, vključno z ortostatsko hipotenzijo, opazili pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli največji odmerek kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (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 volumna telesnih tekočin, na primer pri bolnikih, ki prejema velike odmerke diuretikov, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Awerkano pojavi simptomatska hipotenzija. Zdravilo Awerkano se sme uporabiti šele po ureditvi morebitnega že prisotnega primanjkljaja natrija in/ali volumna telesnih tekočin.

Če se med uporabo zdravila Awerkano pojavi čezmerna hipotenzija, je treba bolnika dati v ležeč položaj 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 nadzorovanem preskušanju zdravila s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid sta bila pri

številnih bolnikih nasprotna učinka valsartana v odmerku 320 mg in hidroklorotiazida v odmerku 25 mg na koncentracijo kalija v serumu približno v ravnovesju. Pri drugih bolnikih pa lahko eden od obeh učinkov prevlada. Za odkrivanje morebitnega neravnovesja elektrolitov je treba redno 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 okvarjeno delovanje ledvic, zdravljenje z drugimi zdravili ali neravnovesje elektrolitov v anamnezi, redno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti koncentracijo kalija.

Valsartan

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

Hidroklorotiazid

Zdravljenje z zdravilom Awerkano je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko na novo 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 Awerkano prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko na novo 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 Awerkano razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije koncentracij natrija.

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 Awerkano, je priporočljivo periodično preverjati 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 Awerkano kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) odmerka zdravila Awerkano 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 Awerkano potrebna previdnost, saj pri takih bolnikih lahko pride do zvečanja koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen z žolcem. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so večje; priporočila za prilagoditev odmerkov

niso bila izoblikovana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek valsartana 80 mg, zato zdravilo Awerkano 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 glotisa, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti, in/ali otekanjem obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil, vključno z zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE). Pri bolnikih, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Awerkano takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejeti zdravila Awerkano.

Srčno popuščanje in bolezni koronarnih arterij/obdobje po miokardnem infarktu

Zaradi zavrtja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema je pri dovtetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, je bilo zdravljenje z zaviralci ACE in blokatorji receptorjev za angiotenzin povezano s pojavom oligurije in/ali napredujoče azotemije ter (redko) akutne odpovedi ledvic in/ali smrtjo. 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 nadzorovani študiji (PRAISE-2) uporabe amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA – New York Heart Association), je bila uporaba amlodipina povezana s povečanjem števila poročanih primerov 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 kardiovaskularne zaplete in umrljivost.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in boleznijo koronarnih arterij je priporočljiva previdnost, zlasti pri uporabi največjega odmerka zdravila Awerkano 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 blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs) 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 blokatorji receptorjev za angiotenzin II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji receptorjev za angiotenzin II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z blokatorjem receptorjev za angiotenzin II, valsartanom, ker pri teh bolnikih njihov renin-angiotenzinski sistem ni aktiviran. Iz tega razloga uporaba zdravila Awerkano ni priporočljiva pri tej skupini bolnikov.

Sistemi 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 zvečajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih bo morda potrebno prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil (peroralnih antidiabetikov).

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Awerkano kontraindicirana. Hidroklorotiazid lahko zaradi zmanjševanja izločanja sečne kisline iz telesa povzroči zvečanje njene koncentracije 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 zvečanje koncentracije kalcija v serumu, v odsotnosti znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Awerkano je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in se ga sme uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Awerkano prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega 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 Awerkano pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočljiva prekinitev zdravljenja. Če se zdi, da je ponovna uvedba diuretika potrebna, je priporočljiva zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid, ki je sulfonamid, je bil povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice (efuzijo horoidee) z okvaro vidnega polja, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. 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 neuravnan, bo mogoče 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 blokatorje receptorjev za angiotenzin II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

Starejši (stari 65 let in več)

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

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojno zaviranje RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali aliskirena zato ni priporočljivo (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem 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 blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ne sme uporabljati sočasno.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov iz nacionalnega registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazaloceličnega karcinoma [BCC – Basal Cell Carcinoma] in ploščatoceličnega karcinoma [SCC – Squamous Cell Carcinoma]). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za razvoj nemelanomskega kožnega raka (NMSC – Non-Melanoma Skin Cancer).

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka in jim je treba 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 primernosti uporabe hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno z akutnim respiratornim distresnim sindromom (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, poslabšanje stanja pljuč in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Awerkano ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazida se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že kdaj pojavil ARDS.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Awerkano 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.

Vendar pa je pomembno upoštevati, da zdravilo Awerkano lahko okrepi hipotenzivno delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Posamezna učinkovina kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (HCT)	Znana interakcija s spodaj navedenimi učinkovinami	Učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
valsartan in HCT	litij	Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze, blokatorjev receptorjev za angiotenzin 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, lahko uporaba zdravila Awerkano predvidoma poveča toksične učinke litija. Med sočasno uporabo je zato priporočljivo natančno spremljati koncentracijo litija v serumu.
valsartan	diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve dodatki,	Če kaže, da je treba v kombinaciji z valsartanom nujno uporabljati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo

	nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge učinkovine, ki lahko zvečajo koncentracijo kalija	kalija, je priporočljivo pogosto preverjati koncentracijo kalija v plazmi.
amlodipin	grenivka ali grenivkin sok	Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost amlodipina in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

Posamezna učinkovina kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (HCT)	Znana interakcija s spodaj navedenimi učinkovinami	Učinek medsebojnega delovanja z drugim zdravilom
amlodipin	zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolni antimikotiki, makrolidni antibiotiki, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Zato bo morda potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.
	induktorji CYP3A4 (antiepileptiki [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, šentjanževka [<i>Hypericum perforatum</i>])	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. rifampicinom, šentjanževko), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.
	simvastatin	Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina v odmerku 10 mg in simvastatina v odmerku 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočljivo zmanjšati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.
	dantrolen (infuzija)	Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in kardiovaskularni kolaps s smrtnim izidom, povezana s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so dovzetni za razvoj maligne hipertermije, in pri zdravljenju maligne hipertermije.
valsartan in HCT	nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs – Non-Steroidal AntiInflammatory Drugs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino (> 3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs	Nesteroidna protivnetna zdravila lahko pri sočasni uporabi oslabijo antihipertenzivni učinek tako blokatorjev receptorjev za angiotenzin II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid in nesteroidnih protivnetnih zdravil povzroča poslabšanje delovanja ledvic in zvečanje koncentracije kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo spremljati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.
valsartan	zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)	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	alkohol, barbiturati ali narkotiki	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in učinkovin, ki prav tako znižujejo krvni tlak (npr. z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega osrednjega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.
	amantadin	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.
	antiholinergiki in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca	Antiholinergiki (npr. 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.
	antidiabetiki (npr. insulin in peroralni antidiabetiki)	Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek antidiabetika.
	metformin	Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.
	antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid	Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.
	ciklosporin	Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.
	citotoksične učinkovine	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) skozi ledvice in stopnjujejo njihov mielosupresivni učinek.
	digitalisovi glikozidi	Lahko pride do pojava s tiazidi inducirane hipokaliemije ali hipomagneziemije – neželenih učinkov, ki povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.
	jodirana kontrastna sredstva	Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi velikih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.
ionske izmenjevalne smole	Holestiramin ali 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 tem.	
zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu	Sočasna uporaba kaliuretičnih diuretikov, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (adrenokortikotropni hormon [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 priporočljivo spremljanje koncentracije kalija v plazmi.	

	zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu	Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.
	zdravila, ki lahko sprožijo <i>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.
	zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfpirazon in alopurinol)	Ker hidroklorotiazid lahko zveča koncentracijo sečne kisline v serumu, bo morda treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Morda bo potrebno zvečati odmerek probenecida ali sulfpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
	metildopa	Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.
	nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)	Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek derivatov kurara.
	drugi antihipertenzivi	Tiazidi okrepijo antihipertenzivno delovanje drugih antihipertenzivov (npr. gvanetidina, metildope, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, vazodilatatorjev, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II in neposrednih zaviralcev renina [DRIs – Direct Renin Inhibitors]).
	presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)	Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jassen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.
	vitamin D in kalcijeve soli	Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zvečanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (npr. pri tistih s hiperparatiroidizmom, z malignimi boleznimi ali z motnjami, povezanimi s prevelikim vnosom vitamina D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija, povzroči hiperkalcemijo.

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, zaviralci ACE ali aliskirenom

Podatki iz kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ali aliskirena povezano z večjo pogostnostjo pojava neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega 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 blokatorjev receptorjev za angiotenzin II (ARBs) v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba ARBs 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 ARBs, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z ARBs nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z ARBs takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

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

V primeru izpostavljenosti ARBs od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

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

Hidroklorotiazid

Izkušnj z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo je malo, posebno izkušenj z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

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

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Z uporabo zdravila Awerkano pri nosečnicah ni izkušenj. Glede na obstoječe podatke o posameznih učinkovinah uporaba zdravila Awerkano 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 %, največji 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. Veliki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Awerkano med dojenjem ni priporočljiva. Če bolnica uporablja zdravilo Awerkano v času dojenja, naj uporablja čim manjše odmerke. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z boljše dokazanimi varnostnimi lastnostmi, še posebej če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi zdravila Awerkano 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 največji priporočeni odmerek za ljudi na osnovi mg/m² (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 Awerkano 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 Awerkano, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene varnostne lastnosti zdravila Awerkano temeljijo na podatkih iz kliničnih študij s kombinacijo učinkovin amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid in na znanih varnostnih lastnosti posameznih učinkovin, amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida.

Povzetek varnostnega profila zdravila

Varnost kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid so ocenjevali pri uporabi največjega odmerka 10 mg/320 mg/25 mg, in sicer v eni nadzorovani kratkotrajni (8-tedenski) klinični študiji z 2271 bolniki, od katerih jih je 582 prejelo valsartan v kombinaciji z amlodipinom in hidroklorotiazidom. Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave in le redko je bilo treba zaradi njih prekiniti zdravljenje. V tem kliničnem preskušanju, nadzorovanem z uporabo učinkovin, sta bila najbolj pogosta razloga za prekinitve zdravljenja s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid omotičnost in hipotenzija (0,7 %).

V 8-tedenski nadzorovani klinični študiji niso opažali pomembnih novih ali nepričakovanih neželenih učinkov pri uporabi tretirnega zdravljenja v primerjavi z znanimi učinki pri zdravljenju s samo eno od teh učinkovin ali pri zdravljenju s kombinacijo dveh učinkovin.

V 8-tedenski nadzorovani klinični študiji so bile pri uporabi kombinacije učinkovin amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid spremembe vrednosti laboratorijskih parametrov majhne in v skladu s farmakološkim mehanizmom delovanja posameznih učinkovin. Prisotnost valsartana v trojni kombinaciji je ublažila hipokaliemično delovanje hidroklorotiazida.

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Spodaj navedeni neželeni učinki, ki so naštetih po MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) razvrstitvi organskih sistemov in po pogostnosti, se nanašajo na uporabo kombinacije učinkovin amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (ki jo vsebuje zdravilo Awerkano) in na uporabo amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida posamezno.

Zelo pogosti: $\geq 1/10$; pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; redki: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; zelo redki: $< 1/10\ 000$, neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		amlodipin/ valsartan/ HCT	amlodipin	valsartan	HCT
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)	/	/	/	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza, okvara kostnega mozga	/	/	/	zelo redki
	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	/	/	neznana pogostnost	/
	hemolitična anemija	/	/	/	zelo redki
	levkopenija	/	zelo redki	/	zelo redki
	nevtropenija	/	/	neznana pogostnost	/
	trombocitopenija, včasih s purpuro	/	zelo redki	neznana pogostnost	redki
	aplastična anemija	/	/	/	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	/	zelo redki	neznana pogostnost	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	/	/	/
	hiperkalcemija	občasni	/	/	redki
	hiperglikemija	/	zelo redki	/	redki
	hiperlipidemija	občasni	/	/	/
	hiperurikemija	občasni	/	/	pogosti
	hipokloremična alkalozna	/	/	/	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
	nihanja 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	/	neznana pogostnost	/	/
	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	/	/
hipestezija	/	občasni	/	/	
Očesne bolezni	akutni glavkom zaprtega zakotja	/	/	/	neznana pogostnost

	motnja vida	/	občasni	/	/
	okvara vida	občasni	občasni	/	redki
	odstop žilnice (efuzija horoidee)	/	/	/	neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	/	občasni	/	/
	vertigo	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	oblivi rdečice	/	pogosti	/	/
	hipotenzija	pogosti	občasni	/	/
	ortostatska hipotenzija	občasni	/	/	pogosti
	flebitis, tromboflebitis	občasni	/	/	/
	vaskulitis	/	zelo redki	neznana pogostnost	/
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni	/
	dispneja	občasni	občasni	/	/
	dihalna stiska, pljučni edem, pljučnica	/	/	/	zelo redki
	akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS) (glejte poglavje 4.4)	/	/	/	zelo redki
	rinitis	/	občasni	/	/
	draženje žrela	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
	pankreatitis	/	zelo redki	/	zelo redki
	bruhanje	občasni	občasni	/	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	abnormalne vrednosti testov delovanja jeter, vključno z zvečano koncentracijo bilirubina v krvi	/	zelo redki**	neznana pogostnost	/
	hepatitis	/	zelo redki	/	/
	intrahepatična holestaza, zlatenica	/	zelo redki	/	redki
Bolezni kože in podkožja	alopecija	/	občasni	/	/
	angioedem	/	zelo redki	neznana pogostnost	/
	bulozna dermatoza	/	/	neznana pogostnost	/
	reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija	/	/	/	zelo redki

	kožnega eritematoznega lupusa				
	multiformni eritem	/	zelo redki	/	neznana pogostnost
	eksantem	/	občasni	/	/
	hiperhidroza	občasni	občasni	/	/
	fotosenzitivnostna reakcija*	/	zelo redki	/	redki
	pruritus	občasni	občasni	neznana pogostnost	/
	purpura	/	občasni	/	redki
	izpuščaj	/	občasni	neznana pogostnost	pogosti
	spremembe barve kože	/	občasni	/	/
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	/	zelo redki	/	pogosti
	nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza	/	neznana pogostnost	/	zelo redki
	eksfoliativni dermatitis	/	zelo redki	/	/
	Stevens-Johnsonov sindrom	/	zelo redki	/	/
	Quinckejev edem	/	zelo redki	/	/
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	/	občasni	/	/
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	/	/
	otekanje sklepov	občasni	/	/	/
	krči v mišicah	občasni	občasni	/	neznana pogostnost
	oslabelost mišic	občasni	/	/	/
	mialgija	občasni	občasni	neznana pogostnost	/
	bolečine v okončinah	občasni	/	/	/
Bolezni sečil	otekanje gležnjev	/	pogosti	/	/
	zvišana vrednost kreatinina v krvi	občasni	/	neznana pogostnost	/
	motnje uriniranja	/	občasni	/	/
	nikturija	/	občasni	/	/
	polakisurija	pogosti	občasni	/	/
	disfunkcija ledvic	/	/	/	neznana pogostnost
	akutna odpoved ledvic	občasni	/	/	neznana pogostnost
Motnje reprodukcije in dojk	okvara in odpoved ledvic	/	/	neznana pogostnost	redki
	impotenca	občasni	občasni	/	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	ginekomastija	/	občasni	/	/
	abazija, motnje hoje	občasni	/	/	/
	astenija	občasni	občasni	/	neznana pogostnost
	nelagodje, splošno slabo počutje	občasni	občasni	/	/
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni	/
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	občasni	občasni	/	/
	edem	pogosti	pogosti	/	/
	bolečina	/	občasni	/	/
Preiskave	pireksija	/	/	/	neznana pogostnost
	zvišane vrednosti lipidov	/	/	/	zelo pogosti
	zvečana koncentracija dušika sečnine v krvi	občasni	/	/	/

	zvečana koncentracija sečne kisline v krvi	občasni	/	/	/
	glukozurija	/	/	/	redki
	zmanjšana koncentracija kalija v krvi	občasni	/	/	/
	zvečana koncentracija kalija v krvi	/	/	neznana pogostnost	/
	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 razpoložljivih podatkov iz epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja povezava 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 Awerkano ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in verjetno refleksno tahikardijo. Pri uporabi amlodipina so 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 zakasnjeno (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 pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja zdravila Awerkano zahteva takojšnjo kardiovaskularno 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 zaviranja kalcijevih kanalčkov.

Amlodipin

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, se lahko razmisli o sprožitvi bruhanja ali izpiranju 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 se amlodipin dalo odstraniti z dializo.

Valsartan

Ni verjetno, da bi se valsartan odstranil 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 znaki in simptomi 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 antiaritmikov.

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, blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs), druge kombinacije; oznaka ATC: C09DX01

Mehanizem delovanja

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

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid

Klinična učinkovitost in varnost

Uporabo kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid so proučevali v dvojno slepi študiji, nadzorovani z uporabo učinkovin, pri bolnikih s hipertenzijo. Skupno je 2271 bolnikov z zmerno do hudo hipertenzijo (njihovo povprečje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka ob izhodišču je bilo 170/107 mmHg) prejelo kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid v odmerku 10 mg/320 mg/25 mg, kombinacijo valsartan/ hidroklorotiazid v odmerku 320 mg/25 mg, kombinacijo amlodipin/valsartan v odmerku 10 mg/320 mg ali kombinacijo hidroklorotiazid/amlodipin v odmerku 25 mg/10 mg. Na začetku študije so bolniki prejeli manjše odmerke svoje kombinacije zdravil, do konca 2. tedna pa so jim odmerke zvečali do polnega terapevtskega odmerka.

Po 8 tednih je bilo povprečno znižanje sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka 39,7/24,7 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, 32,0/19,7 mmHg pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid, 33,5/21,5 mmHg pri kombinaciji amlodipin/valsartan in 31,5/19,5 mmHg pri kombinaciji 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 pri kombinaciji amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid za 7,6/5,0 mmHg večje kot pri kombinaciji valsartan/hidroklorotiazid, za 6,2/3,3 mmHg večje kot pri kombinaciji amlodipin/valsartan in za 8,2/5,3 mmHg večje kot pri kombinaciji amlodipin/hidroklorotiazid. Do polnega učinka na zniževanje krvnega tlaka je prišlo po 2 tednih zdravljenja z največjimi odmerki kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid. Krvni tlak je uspelo uravnati (<140/90 mmHg) statistično večjemu deležu bolnikov, ki so jemali kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid (71 %), v primerjavi s tistimi, ki so jemali katero od treh kombinacij s po dvema učinkovinama (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 zdravlilu Awerkano 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 se zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak.

Farmakodinamični učinki

Ekperimentalni 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 kanalčke.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo le-ta 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 bolnikih s hipertenzijo z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in efektivni pretok plazme skozi ledvice, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali povzročili 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 ali končni diastolični tlak/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 antagonistami adrenergičnih receptorjev 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 antagonistami adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Uporaba amlodipina je raziskana pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in boleznijo koronarnih arterij, potrjeno z angiografijo.

Klinična učinkovitost in varnost

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Preskušanje antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) so izvajali zato, da bi primerjali 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 bolnikov s hipertenzijo, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za pojav koronarne srčne bolezni, kot so:

predhodni miokardni infarkt ali možganska kap (> kot 6 mesecev pred vključitvijo) ali potrjena druga aterosklerotična kardiovaskularna bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorna bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola v lipoproteinu visoke gostote < 35 mg/dl ali < 0,906 mmol/l (11,6 %), hipertrofija levega prekata, ugotovljena z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje v času raziskave (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri primarnem opazovanem dogodku ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona: razmerje tveganj (RR – Risk Ratio) je bilo 0,98; 95-% IZ: 0,90–1,07; $p = 0,65$. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega kardiovaskularnega opazovanega dogodka) pomembno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %; razmerje tveganj je bilo 1,38; 95-% IZ: 1,25–1,52; $p < 0,001$). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni prišlo do statistično značilne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov (razmerje tveganj je bilo 0,96; 95-% IZ: 0,89–1,02; $p = 0,20$).

Valsartan

Mehanizem delovanja

Valsartan je peroralno delujoč, močan in specifičen blokator receptorjev za angiotenzin 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 enkratnega 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 natrijevega klorida (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 in s tem povzročijo zvečanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter zmanjšano koncentracijo kalija v serumu.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov iz 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 8629 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 $\geq 50\,000$ mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obolevnosti (OR – Odds Ratio) 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 referenčnim zdravilom, ki vsebuje kombinacijo učinkovin amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid, za vse podskupine pediatrične populacije z esencialno hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Drugo: dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev za angiotenzin II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih: Potekajoča globalna študija uporabe telmisartana samega in v kombinaciji z ramiprilom (ONTARGET – ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in Študija diabetične nefropatije pod sponzorstvom oddelka za veterane (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 končne okvare 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 opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev za angiotenzin II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev za angiotenzin II ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).

Študija uporabe aliskirena pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, v kateri sta bila opazovana dogodka kardiovaskularna in ledvična bolezen (ALTITUDE – ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardiovascular and renal Disease Endpoints), je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev za angiotenzin II 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 o neželenih učinkih in resnih neželenih učinkih, ki so jih posebej spremljali (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic), so v skupini, ki je prejela aliskiren, poročali pogosteje 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 fiksne kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid pri normalnih zdravih odraslih doseže amlodipin največje koncentracije v plazmi v 6–8 urah, valsartan v 3 urah, hidroklorotiazid pa v 2 urah. Hitrost in obseg absorpcije amlodipina, valsartana in hidroklorotiazida v fiksni kombinaciji se ne razlikujejo od tistih pri odmerjanju posameznih učinkovin.

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največje koncentracije 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 dvofazno 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 največje koncentracije 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 so od približno 8. ure po odmerjanju plazemske koncentracije valsartana podobne pri skupini, ki je jedla, kot pri tisti, ki se posti. 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 serumski albumin.

Biotransformacija

Valsartan se ne spremeni v veliki meri, saj se le okrog 20 % odmerka pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksi-presnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek ne izkazuje farmakološkega delovanja.

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 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

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

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida ima, če sploh, le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po peroralnem jemanju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4–8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumске 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 od 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 skozi ledvice 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 izpostavljenost (površina pod krivuljo [AUC – Area Under the Curve]) in podaljša razpolovni čas izločanja. 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.

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

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

Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemska izpostavljenostjo valsartanu niso ugotovili korelacije, kar je tudi pričakovano pri spojini, 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 so vrednosti povprečnih največjih koncentracij v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečane, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, z anurijo in pri bolnikih na dializi je uporaba zdravila Awerkano kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Kliničnih podatkov o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter je zelo malo. Bolniki z okvaro jeter imajo zmanjšan očistek amlodipina; posledica je zvečanje 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 Awerkano 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, ni bilo znakov za sistemsko toksično delovanje ali toksično delovanje na tarčne organe, ki bi predstavljali razloge proti razvijanju zdravila s kombinacijo amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid 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 znižanje vrednosti parametrov rdeče krvne slike (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita in retikulocitov), zvečanje koncentracij sečnine, kreatinina in kalija v serumu, hiperplazijo jukstaglomerulnega aparata v ledvicah in fokalne erozije žleznega želodca pri podganah. Vse našete spremembe so po 4 tednih okrevanja izzvenele in so bile opredeljene kot pretirani farmakološki učinki.

Kombinacije amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid niso testirali glede genotoksičnosti ali kancerogenosti, saj ni bilo dokazov medsebojnega delovanja med temi učinkovinami, ki so že dolgo na trgu. Vendar pa so glede genotoksičnosti in kancerogenosti posamezno testirali amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid, pri čemer so bili rezultati negativni.

Amlodipin

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri 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 odmerka 10 mg za ljudi na osnovi mg/m²), niso opazili vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat 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 pa tudi zmanjšanje 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 mg/kg/dan, 1,25 mg/kg/dan in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta odmerek na osnovi mg/m² 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 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, škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za samico mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med sesanjem (laktacijo) povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (neprirasel 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 temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

V nekliničnih študijah varnosti so veliki 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 in 600 mg/kg/dan) približno 6-krat in 18-krat presegajo največji priporočen odmerek za ljudi na osnovi mg/m² (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

Pri marmozetkah so bile pri primerljivih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj hude, še zlasti na ledvicah, kjer je zaradi teh sprememb prišlo do razvoja nefropatije, vključno z zvišanjem vrednosti dušika sečnine v krvi in kreatinina.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaklomerulnih 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 jukstaklomerulnih celic nima pomena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete (vse jakosti)

mikrokristalna celuloza
krospovidon (tip A)
brezvodni, koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

Obloga

Awerkano 5 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
smukec (E553b)

Awerkano 5 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
rumeni železov oksid (E172)
smukec (E553b)

Awerkano 10 mg/160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

smukec (E553b)

Awerkano 10 mg/160 mg/25 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol 4000

rumeni železov oksid (E172)

smukec (E553b)

Awerkano 10 mg/320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol 4000

rumeni železov oksid (E172)

smukec (E553b)

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.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC/aluminija.

Kartonska škatla vsebuje 28 tablet v pretisnih omotih in navodilo za uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenija

tel.: +386 (0)1 300 42 90

faks: +386 (0)1 300 42 91

e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/23/02973/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 2. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 10. 2022