

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma, 5 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma, 10 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma, 5 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny maleinianu), 160 mg walsartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazidu.

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma, 10 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny maleinianu), 160 mg walsartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma, 5 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Podłużne, obustronnie wypukłe, jasnożółte tabletki powlekane z wytłoczonym „5” po jednej stronie (15,2 mm ± 0,2 mm x 7,4 mm ± 0,2 mm), po przełamaniu kolor rdzenia tabletki jest biały lub prawie biały.

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma, 10 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane

Owalne, obustronnie wypukłe, ciemnożółte tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „10” po jednej stronie (15,2 mm ± 0,2 mm x 7,4 mm ± 0,2 mm), po przełamaniu kolor rdzenia tabletki jest biały lub prawie biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, których ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych produktach lub w dwóch produktach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma to 1 tabletki na dobę, przyjmowana najlepiej rano.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma, należy kontrolować stan pacjentów za pomocą ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia.

Maksymalna zalecana dawka produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma wynosi 10 mg+320 mg+25 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazidu, stosowanie produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występuje bezmocz (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca

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

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

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma u dzieci i młodzieży (pacjenci w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma można przyjmować niezależnie od posiłków.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne sulfonamidów, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby lub cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²), bezmocz oraz pacjenci poddawani dializie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma z produktami zawierającymi aliskiren, u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem odpływu komory lewej, stenoza aortalna wysokiego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Znaczne niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne obserwowano u 1,7% pacjentów leczonych maksymalną dawką produktu zawierającego amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd (10 mg+320 mg+25 mg) w porównaniu do 1,8% pacjentów leczonych walsartanem i hydrochlorotiazidem (320 mg+25 mg), 0,4% pacjentów leczonych amlodypiną i walsartanem (10 mg+320 mg), oraz 0,2% pacjentów leczonych hydrochlorotiazidem i amlodypiną (25 mg+10 mg) w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego nadciśnieniem tętniczym bez powikłań.

U pacjentów z niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, takich jak otrzymujący duże dawki leków moczopędnych, po rozpoczęciu leczenia produktem Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma może wystąpić objawowe niedociśnienie. Produkt Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma można stosować jedynie po wyrównaniu wcześniej występującego niedoboru sodu i (lub) niedoboru płynów.

Jeśli wystąpi znaczne niedociśnienie związane z leczeniem produktem Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i w razie konieczności podać dożylnie 0,9% roztwór NaCl. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy krwi

Amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd

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

Okresowe oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy krwi należy przeprowadzać w odpowiednich odstępach czasu w celu wykrycia potencjalnych zaburzeń równowagi elektrolitów, szczególnie u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak zaburzona czynność nerek, leczenie innymi produktami leczniczymi lub zaburzenia równowagi elektrolitów w wywiadzie.

Walsartan

Produkt nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu.

Hydrochlorotiazyd

Leczenie produktem Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i występującej jednocześnie hipomagnezemi. Tiazydowe leki moczopędne mogą doprowadzić do wystąpienia hipokaliemii lub nasilić wcześniej występującą hipokaliemię. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami, którym towarzyszy zwiększona utrata potasu, na przykład w przypadku nefropatii z utratą soli lub przednerkowym (kardiogenym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazidu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma do czasu uzyskania stabilnej równowagi potasowej.

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

Wszystkich pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne należy okresowo monitorować celem wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej, szczególnie potasu, sodu i magnezu.

Zaburzenia czynności nerek

Tiazydowe leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie azotemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W przypadku stosowania produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia elektrolitów w surowicy krwi (w tym potasu), kreatyniny i kwasu moczowego. Stosowanie produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, anurią lub poddawanych dializie (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produkt Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, gdyż u takich pacjentów może się zwiększyć stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Przeszczepienie nerki

Do chwili obecnej brak doświadczenia związanego z bezpieczeństwem stosowania amlodipiny + walsartanu + hydrochlorotiazidu u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepieniu nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Walsartan jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z żółcią. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodipiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodipiny. U pacjentów z łagodnymi do

umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg, dlatego też produkt Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma nie jest odpowiedni dla tej grupy pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Obrzęk naczynioruchowy

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

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

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

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

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

U pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca należy zachować ostrożność, szczególnie w przypadku stosowania maksymalnej dawki produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma, 10 mg+320 mg+25 mg, ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących stosowania leku w tych populacjach pacjentów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą mitralną lub znaczącą stenozą aortalną, która nie jest wysokiego stopnia.

Ciąża

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

Hiperaldosteronizm pierwotny

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

Toczeń rumieniowaty układowy

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

Inne zaburzenia metaboliczne

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

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

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem oraz mogą spowodować okresowe i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia produktem Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

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

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, kojarzono z reakcją idiosynkratyczną powodującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrą przemijającą miopię oraz jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagle zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu kilku godzin do tygodnia po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku.

Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania hydrochlorotiazydu tak szybko jak to jest możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane należy rozważyć szybkie leczenie lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu jaskry ostrej zamykającego się kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ogólne

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

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

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana jest ostrożność, w tym częstsze monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie podczas stosowania maksymalnej dawki produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma wynoszącej 10 mg+320 mg+25 mg, ze względu na ograniczoną ilość danych odnośnie tej grupy pacjentów.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

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

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

Ostra toksyczność na układ oddechowy

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi dla produktu zawierającego amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd. Z tego względu, w punkcie tym przedstawiono jedynie informacje dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi, które znane są dla poszczególnych substancji czynnych.

Istotne jest jednak, aby wziąć pod uwagę, że produkt Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie innych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Poszczególne składniki produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma	Znane interakcje z następującymi środkami	Wynik interakcji z innymi produktami leczniczymi
Walsartan i hydrochlorotiazyd	Lit	Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego podawania litu z inhibitorami ACE, antagonistami receptora angiotensyny II, w tym walsartanu, oraz tiazydami. Ponieważ tiazydowe leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu, stosowanie produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma może prawdopodobnie zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania leków zaleca się staranne monitorowanie stężenia litu w surowicy.
Walsartan	Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu	Jeżeli konieczne jest zastosowanie produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w połączeniu z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.
Amlodypina	Grejpfrut lub sok grejpfrutowy	Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

Ostrożność konieczna podczas jednoczesnego stosowania

Poszczególne składniki produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma	Znane interakcje z następującymi środkami	Wynik interakcji z innymi produktami leczniczymi
Amlodypina	Inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir)	Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku.

		Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.
	Induktory CYP3A4 (leki przeciwdrgawkowe [np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon], ryfampicyna, <i>Hypericum perforatum</i> [ziele dziurawca zwyczajnego])	Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.
	Symwastatyna	Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.
	Dantrolen (wlew)	U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.
Walsartan i hydrochlorotiazyd	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy (>3 g na dobę) i nieselektywne NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe zarówno antagonistów angiotensyny II jak i hydrochlorotiazynu, jeśli są przyjmowane jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego zaleca się monitorowanie czynności nerek na początku leczenia, jak również odpowiednie nawodnienie pacjenta.
Walsartan	Inhibitory białek wychytujących (ryfampicyna, cyklosporyna) lub białek wypierających (rytonawir)	Wyniki badania metodą <i>in vitro</i> na komórkach wątroby ludzkiej wskazują, że walsartan jest substratem wątrobowego nośnika wychwytu OATP1B1 i wątrobowego nośnika wypływu MRP2. Jednoczesne stosowanie inhibitorów nośnika wychwytu (ryfampicyny, cyklosporyny) lub nośnika wypływu (rytonawir) może zwiększać wpływ walsartanu na organizm.
Hydrochlorotiazyd	Alkohol, barbiturany i leki opioidowe	Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych jednocześnie z substancjami, które również wywierają

		działanie obniżające ciśnienie krwi (np. poprzez zmniejszenie aktywności sympatykomimetycznej ośrodkowego układu nerwowego lub poprzez bezpośrednie rozszerzenie naczyń) może nasilać niedociśnienie ortostatyczne.
	Amantadyna	Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.
	Leki przeciwcholinergiczne i inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego	Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może się zwiększyć pod wpływem leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperyden), najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej. Odwrotnie, można oczekiwać, że substancje prokinetyczne, takie jak cyzapryd mogą zmniejszać dostępność biologiczną leków moczopędnych z grupy tiazydów.
	Środki o działaniu przeciwcukrzycowym (np. insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe)	Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym.
	Metformina	Należy zachować ostrożność podając metforminę, ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazidu.
	Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd	Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie diazoksydu.
	Cyklosporyna	Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny.
	Leki cytotoksyczne	Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu i metotreksatu) przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.
	Glikozydy naparstnicy	Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne, jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy.
	Jodowe środki kontrastujące	U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek

		produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.
	Żywice jonowymienne	Kolestyramina lub kolestypol zmniejszają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, czego skutkiem może być niepełne działanie terapeutyczne tiazydowych leków moczopędnych. Jednak rozłożenie w czasie dawkowania hydrochlorotiazydu i żywicy, np. poprzez podanie hydrochlorotiazydu przynajmniej 4 godziny przed lub 4-6 godzin po podaniu żywicy, mogłoby potencjalnie zminimalizować interakcję.
	Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy krwi	Działanie hydrochlorotiazydu zmniejszające stężenie potasu w surowicy krwi mogą nasilać jednocześnie podawane leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G i pochodne kwasu salicylowego lub leki przeciwaritmiczne. W przypadku konieczności podawania wymienionych produktów leczniczych razem z amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem stosowanymi w połączeniu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.
	Produkty lecznicze wpływające na stężenie sodu w surowicy krwi	Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu mogą nasilać następujące jednocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.
	Produkty lecznicze, które mogą wywołać <i>torsade de pointes</i>	Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w połączeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać <i>torsade de pointes</i> , szczególnie z lekami przeciwaritmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.
	Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfipirazon i allopurinol)	Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać

		częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.
	Metylodopa	Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej występującej w przypadku leczenia skojarzonego metylodopą i hydrochlorotiazylem.
	Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)	Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie pochodnych kurary.
	Inne leki przeciwnadciśnieniowe	Tiazydowe leki moczopędne nasilają działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. guanetydyny, metylodopy, leków beta-adrenolitycznych, leków rozszerzających naczynia, leków blokujących kanały wapniowe, inhibitorów konwertazy angiotensyny, leków blokujących receptory angiotensyny i bezpośrednich inhibitorów reniny).
	Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)	Hydrochlorotiazyd może osłabiać odpowiedź na aminy presyjne, takie jak noradrenalina. Znaczenie kliniczne tego działania jest wątpliwe i nie jest wystarczające do wykluczenia ich stosowania.
	Witamina D i sole wapnia	Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynność przytarczyc, guzy o charakterze nowotworowym lub stany zależne od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

Podwójna blokada układu RAA lekami z grupy ARB, inhibitorami ACE lub aliskirenem

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Stosowanie amlodypiny w ciąży zaleca się tylko w przypadkach, gdy nie ma bezpieczniejszego leku oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

Walsartan

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

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

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

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

Noworodki, których matki przyjmowały leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszy+m trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach.

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

Amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd

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

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan. Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydy stosowane w dużych dawkach powodując znaczną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma w czasie karmienia piersią,

należy stosować jak najmniejsze dawki. Zaleca się podawanie innych produktów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka.

Płodność

Brak badań klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu zawierającego amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd.

Walsartan

Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc. na dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, podanej w mg/m² pc. (obliczenia zakładają doustną dawkę 320 mg na dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

Amlodypina

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci stosujący produkt Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma powinni wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i znużenia podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Amlodypina wywiera mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący produkt Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma odczuwa zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu zawierającego amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem produktu zawierającego amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych składników: amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu zawierającego amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd oceniano stosując maksymalną dawkę wynoszącą 10 mg+320 mg+25 mg w jednym kontrolowanym krótkotrwałym (trwającym 8 tygodni) badaniu klinicznym z udziałem 2 271 pacjentów, spośród których 582 otrzymało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazidem. Działania niepożądane były z reguły łagodne i przemijające i tylko w nielicznych przypadkach wymagały przerwania leczenia. W tym badaniu klinicznym z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, najczęstszą przyczyną przerwania leczenia produktem zawierającym amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd były zawroty głowy i niedociśnienie (0,7%).

W trwającym 8 tygodni kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym stosowano skojarzone leczenie trójskładnikowe nie zaobserwowano znaczących, nowych lub niespodziewanych działań niepożądanych w porównaniu z działaniami niepożądanymi znanymi dla monoterapii lub terapii skojarzonej dwuskładnikowej.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją MedDRA dotyczącą częstości, dotyczą produktu zawierającego amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd oraz amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu stosowanych w monoterapii.

Bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$, nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość			
		Amlodypina+ walsartan+ hydrochlorotiazyd	Amlodypina	Walsartan	Hydrochlorotiazyd
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)				Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza, niewydolność szpiku kostnego				Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu			Nieznana	
	Niedokrwistość hemolityczna				Bardzo rzadko
	Leukopenia		Bardzo rzadko		Bardzo rzadko
	Neutropenia			Nieznana	
	Małopłytkowość, występująca niekiedy z płamicą		Bardzo rzadko	Nieznana	Rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna				Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość		Bardzo rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	Niezbyt często			
	Hiperkalcemia	Niezbyt często			Rzadko
	Hiperglikemia		Bardzo rzadko		Rzadko
	Hiperlipidemia	Niezbyt często			
	Hiperurykemia	Niezbyt często			Często
	Zasadowica hipochloremiczna				Bardzo rzadko
	Hipokaliemia	Często			Bardzo często
	Hipomagnezemia				Często
	Hiponatremia	Niezbyt często			Często
	Pogorszenie cukrzycowej równowagi metabolicznej				Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja		Niezbyt często		Rzadko

	Bezsensowność/zaburzenia snu	Niezbyt często	Niezbyt często		Rzadko
	Zmiany nastroju		Niezbyt często		
	Dezorientacja		Rzadko		
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzona koordynacja ruchów	Niezbyt często			
	Zawroty głowy	Często	Często		Rzadko
	Zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, zawroty głowy związane z wysiłkiem	Niezbyt często			
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często		
	Zespół pozapiramidowy		Nieznana		
	Ból głowy	Często	Często		Rzadko
	Wzmoczone napięcie		Bardzo rzadko		
	Letarg	Niezbyt często			
	Parestezje	Niezbyt często	Niezbyt często		Rzadko
	Neuropatia obwodowa, neuropatia	Niezbyt często	Bardzo rzadko		
	Senność	Niezbyt często	Często		
	Omdlenia	Niezbyt często	Niezbyt często		
	Drżenie		Niezbyt często		
	Niedoczulica		Niezbyt często		
Zaburzenia oka	Jaskra ostra zamykającego się kąta				Nieznana
	Zaburzenia widzenia		Niezbyt często		
	Pogorszenie widzenia	Niezbyt często	Niezbyt często		Rzadko
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką				Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny		Niezbyt często		
	Zawroty głowy	Niezbyt często		Niezbyt często	
Zaburzenia serca	Kołatanie serca		Często		
	Tachykardia	Niezbyt często			
	Arytmie (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków)		Bardzo rzadko		Rzadko
	Zawał mięśnia sercowego		Bardzo rzadko		
Zaburzenia naczyniowe	Nagle zaczerwienienie twarzy		Często		
	Niedociśnienie	Często	Niezbyt często		
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często			Często
	Zapalenie żył, zakrzepica żylna	Niezbyt często			
	Zapalenie naczyń		Bardzo rzadko	Nieznana	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często	
	Duszność	Niezbyt często	Niezbyt często		
	Zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc, zapalenie płuc				Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa		Niezbyt często		
	Podrażnienie gardła	Niezbyt często			
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)				Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	Nieprzyjemny zapach z ust	Niezbyt często			
	Zmiana rytmu wypróżnień		Niezbyt często		
	Zaparcie				Rzadko
	Zmniejszony apetyt				Często
	Biegunka	Niezbyt często	Niezbyt często		Rzadko
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Niezbyt często		
	Niestrawność	Często	Niezbyt często		
	Nieżyt błony śluzowej żołądka		Bardzo rzadko		
	Rozrost dziąseł		Bardzo rzadko		
	Nudności	Niezbyt często	Często		Często
	Zapalenie trzustki		Bardzo rzadko		Bardzo rzadko
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często		Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, łącznie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny we krwi		Bardzo rzadko**	Nieznana	
	Zapalenie wątroby		Bardzo rzadko		
	Cholestaza wewnątrzwątrobowa, żółtaczka		Bardzo rzadko		Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie		Niezbyt często		
	Obrzęk naczynioruchowy		Bardzo rzadko	Nieznana	
	Pęcherzowe zapalenie skóry			Nieznana	
	Skórne reakcje toczniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego				Bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy		Bardzo rzadko		Nieznana
	Wykwit		Niezbyt często		
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często	Niezbyt często		

	Reakcje nadwrażliwości na światło*		Bardzo rzadko		Rzadko
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana	
	Plamica		Niezbyt często		Rzadko
	Wysypka		Niezbyt często	Nieznana	Często
	Odbarwienie skóry		Niezbyt często		
	Pokrzywka i inne formy wysypki		Bardzo rzadko		Często
	Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych i toksyczna rozplywna martwica naskórka				Bardzo rzadko
	Złuszczające zapalenie skóry		Bardzo rzadko		
	Zespół Stevensa-Johnsona		Bardzo rzadko		
	Obrzęk Quinckego		Bardzo rzadko		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów		Niezbyt często		
	Ból pleców	Niezbyt często	Niezbyt często		
	Obrzęk stawów	Niezbyt często			
	Skurcz mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często		Nieznana
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często			
	Ból mięśniowy	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana	
	Ból kończyn	Niezbyt często			
	Obrzęk kostek		Często		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często		Nieznana	
	Zaburzenia mikcji		Niezbyt często		
	Oddawanie moczu w nocy		Niezbyt często		
	Częstomocz	Często	Niezbyt często		
	Zaburzenia czynności nerek				Nieznana
	Ostra niewydolność nerek	Niezbyt często			Nieznana
	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek			Nieznana	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	Niezbyt często	Niezbyt często		Często
	Ginekomastia		Niezbyt często		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Abazja, zaburzenia chodu	Niezbyt często			
	Oslabienie	Niezbyt często	Niezbyt często		Nieznana
	Niepokój, złe samopoczucie	Niezbyt często	Niezbyt często		
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często	
	Ból w klatce piersiowej nie związany z sercem	Niezbyt często	Niezbyt często		
	Obrzęk	Często	Często		

	Ból		Niezbyt często		
	Gorączka				Nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia lipidów				Bardzo często
	Zwiększenie stężenia azotu moczniowego we krwi	Niezbyt często			
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Niezbyt często			
	Cukromocz				Rzadko
	Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	Niezbyt często			
	Zwiększenie stężenia potasu we krwi			Nieznana	
	Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często	Niezbyt często		
	Zmniejszenie masy ciała		Niezbyt często		

* Patrz punkt 4.4 Nadwrażliwość na światło

** W większości przypadków odpowiadające cholestazie

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczeń z przedawkowaniem produktu zawierającego amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. Objawami przedawkowania amlodypiny mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i, ewentualnie, częstoskurcz odruchowy. Opisywano znaczne i potencjalnie przedłużające się niedociśnienie układowe, w tym wstrząs zakończony zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący

wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd

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

Amlodypina

Jeśli zażycie nastąpiło niedawno, można wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub 2 godziny po zażyciu amlodypiny wykazało znaczne zmniejszenie wchłaniania tej substancji. Usunięcie amlodypiny za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

Walsartan

Usunięcie walsartanu za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

Hydrochlorotiazyd

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt zawierający amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd był analizowany w podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym substancją czynną z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Łącznie w badaniu wzięło udział 2 271 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym (średnie wyjściowe skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi wynosiło 170/107 mmHg), którym podawano produkt zawierający amlodypinę+walsartan+hydrochlorotiazyd w dawkach 10 mg+320 mg+25 mg; walsartan+hydrochlorotiazyd w dawkach 320 mg+25 mg; amlodypinę+walsartan w dawkach 10 mg+320 mg lub hydrochlorotiazyd+amlodypinę w dawkach

25 mg+10 mg. W chwili rozpoczęcia badania pacjentom przepisywano mniejsze dawki w leczeniu skojarzonym, a następnie dawki stopniowo zwiększano, tak by w tygodniu 2 uzyskać dawki w pełnej wysokości.

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

W podgrupie 283 pacjentów, w której dokonano całodobowego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia krwi, klinicznie i statystycznie większy spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w ciągu 24 godzin obserwowano dla trójskładnikowej terapii skojarzonej w porównaniu do walsartanu z hydrochlorotiazidem, walsartanu z amlodypiną oraz hydrochlorotiazidu z amlodypiną.

Amlodypina

Mechanizm działania

Amlodypina - składnik produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny polega na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodującym zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi.

Działanie farmakodynamiczne

Dane doświadczalne wskazują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych. Kurczliwość mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

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

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

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

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących kanały wapniowe, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana

w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania chorobowości i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonisty kanałów wapniowych) lub lizynoprylu w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu, z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg na dobę pacjentom z nadciśnieniem tętniczym w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

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

Pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony z choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału mięśnia sercowego niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią z użyciem chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Walsartan

Mechanizm działania

Walsartan jest doustnym, silnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora AT₁.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadziło do spadku ciśnienia krwi bez wpływu na częstość tętna.

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalny spadek ciśnienia krwi jest osiągnięty w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu leku. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi przy jakiegokolwiek dawce jest na ogół osiągnięte w ciągu 2-4 tygodni.

Hydrochlorotiazyd

Mechanizm działania

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

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

Dzieci i młodzież

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

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *Ongoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z lekami z grupy ARB.

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

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

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

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub leku z grupy ARB u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony

sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liniowość

Amlodypina, walsartan i hydrochlorotiazyd charakteryzują się farmakokinetyką liniową.

Amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd

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

Amlodypina

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Walsartan

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Hydrochlorotiazyn jest wydalany głównie w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyn jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio od 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazynu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku. Ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzieleniu do kanalików nerkowych.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Brak danych farmakokinetycznych w populacji dzieci i młodzieży.

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

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

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

Ograniczone dane wskazują, że układowy klirens hydrochlorotiazynu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie tętnicze, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie maksymalne stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazidu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazidu. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC. Stosowanie produktu Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, anurią lub poddawanych dializie (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą chorobą wątroby, całkowity wpływ walsartanu na organizm (mierzony wartością AUC) jest przeciętnie dwukrotnie większy niż u zdrowych ochotników (dobranych według wieku, płci i masy ciała). Ze względu na zawartość walsartanu, produkt Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd

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

Przedkliniczne badania nad bezpieczeństwem, trwające do 13 tygodni prowadzono na szczurach, którym podawano amlodypinę z walsartanem i hydrochlorotiazylem. Leczenie skojarzone spowodowało przewidywane zmniejszenie masy czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu i retykulocytów), zwiększenie stężenia mocznika w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwiększenie liczby komórek przykłębuszkowych (JG) w nerkach oraz miejscowe nadżerki w żołądku gruczołowym szczura. Wszystkie te zmiany były odwracalne po 4-tygodniowym okresie zdrowienia i są uważane za nasilenie działań farmakologicznych.

Leczenie skojarzone amlodypiną z walsartanem i hydrochlorotiazylem nie było badane w kierunku ewentualnego działania genotoksycznego lub rakotwórczego z uwagi na brak dowodów na występowanie jakichkolwiek interakcji pomiędzy tymi substancjami, które od dawna znajdują się w obrocie. Amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd badano jednak osobno pod kątem działania genotoksycznego i rakotwórczego, uzyskując wynik negatywny.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na płodność

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

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg na dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg na dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

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

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Walsartan

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

U szczurów dawki toksyczne u matki (600 mg/kg mc. na dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do mniejszego wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc. na dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg na dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa duże dawki walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowały u szczurów obniżenie parametrów czerwonych krwinek (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznacznie zwiększone stężenie azotu mocznika we krwi, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Takie dawki u szczurów (200 do 600 mg/kg mc. na dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m² pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg na dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małąp marmozet przy stosowaniu porównywalnych dawek zmiany były zbliżone, choć cięższe, szczególnie w nerkach, gdzie zmiany rozwinęły się w nefropatię, obejmującą również zwiększone stężenie azotu mocznika i kreatyniny we krwi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma 5 mg + 160 mg + 25 mg tabletki powlekane

Otoczka:

Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 8000
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma 10 mg + 160 mg + 25 mg tabletki powlekane

Otoczka:

Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 8000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PCTFE.

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma 5 mg + 160 mg + 25 mg tabletki powlekane

Wielkość opakowań: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tabletek powlekanych.

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma 10 mg + 160 mg + 25 mg tabletki powlekane

Wielkość opakowań: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma 5 mg + 160 mg + 25 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr

Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma 10 mg + 160 mg + 25 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO