CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Avasart Trio, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Avasart Trio, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Avasart Trio, 5 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane
Avasart Trio, 10 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane
Avasart Trio, 10 mg + 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Avasart Trio, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu), 160 mg walsartanu oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Avasart Trio, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu), 160 mg walsartanu oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Avasart Trio, 5 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu), 160 mg walsartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Avasart Trio, 10 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu), 160 mg walsartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Avasart Trio, 10 mg + 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu), 320 mg walsartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Avasart Trio, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o ściętych brzegach, oznaczone “T23” po jednej stronie i płaskie po drugiej stronie tabletki. (Wymiary - 15,1 ± 0,3 mm x 7,1 ± 0,3 mm)

Avasart Trio, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
Jasnożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o ściętych brzegach, oznaczone “C96” po jednej stronie i płaskie po drugiej stronie tabletki. (Wymiary - 15,6 ± 0,3 mm x 6,6 ± 0,3 mm)

Avasart Trio, 5 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane
Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o ściętych brzegach, oznaczone “T25” po jednej stronie i płaskie po drugiej stronie tabletki. (Wymiary - 15,1 ± 0,3 mm x 7,1 ± 0,3 mm)

Avasart Trio, 10 mg + 160 mg + 25 mg, tabletki powlekane
Brązowożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o ściętych brzegach, oznaczone “C97” po jednej stronie i płaskie po drugiej stronie tabletki. (Wymiary - 15,6 ± 0,3 mm x 6,6 ± 0,3 mm)

Avasart Trio, 10 mg + 320 mg + 25 mg, tabletki powlekane
Brązowożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o ściętych brzegach, oznaczone "T98" po jednej stronie i płaskie po drugiej stronie tabletki. (Wymiary - 19,2 ± 0,3 mm x 7,7 ± 0,3 mm)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane za pomocą połączenia amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu (HCT), przyjmowanych w trzech oddzielnych produktach (jednoskładnikowych) lub w dwóch produktach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne (dwuskładnikowy), a drugi pozostałą substancję czynną (jednoskładnikowy).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Avasart Trio to 1 tabletka na dobę, przyjmowana najlepiej rano.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Avasart Trio należy kontrolować stan pacjentów za pomocą ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Avasart Trio należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia.

Maksymalna zalecana dawka produktu Avasart Trio wynosi 10 mg + 320 mg + 25 mg.

Szczególne populacje
Zaburzenia czynności nerek
Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu Avasart Trio 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 m^2) (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 zawartość walsartanu, stosowanie produktu Avasart Trio 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 Avasart Trio 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 Avasart Trio, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny jako składnika leku złożonego.

Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca
Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Avasart Trio, 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 Avasart Trio 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 Avasart Trio 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 Avasart Trio, należy zastosować najmniejszą dostępną dawkę amlodypiny jako składnika produktu złożonego.

Dzieci i młodzież
Stosowanie produktu leczniczego Avasart Trio u dzieci i młodzieży (pacjenci w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Produkt Avasart Trio 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 m^2), bezmocz oraz pacjenci dializowani.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Avasart Trio z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 mL/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogenny).
- 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 stosowania i skuteczności 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 Avasart Trio (10 mg + 320 mg + 25 mg) w porównaniu do 1,8% pacjentów leczonych walsartanem i hydrochlorotiazydem (320 mg + 25 mg), 0,4% pacjentów leczonych amlodypiną i walsartanem (10 mg + 320 mg), oraz 0,2% pacjentów leczonych hydrochlorotiazydem 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 Avasart Trio może wystąpić objawowe niedociśnienie. Produkt Avasart Trio można stosować jedynie po wyrównaniu wcześniej występującego niedoboru sodu i (lub) niedoboru płynów.

Jeśli wystąpi znaczne niedociśnienie tętnicze związane z leczeniem produktem Avasart Trio, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i w razie konieczności, podać dożylnie wlew 0,9% roztworu NaCl. Leczenie można kontynuować po ustabilizowaniu ciśnienia krwi.

Zmiany w stężeniu elektrolitów w surowicy

Amlodypina + Walsartan + Hydrochlorotiazyd
W kontrolowanym badaniu klinicznym z użyciem produktu Avasart Trio, 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. U pozostałych pacjentów, jedno lub drugie działanie może być dominujące. Okresowo należy oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy w celu wykrycia potencjalnych zaburzeń równowagi elektrolitów.

Okresowe oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy 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 Avasart Trio można rozpocząć dopiero po wyrównaniu hipokaliemii i jakiejkolwiek występującej równocześnie hipomagnezemii. 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 (kardiogennym) zaburzeniem czynności nerek. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazydu rozwinie się hipokaliemia, należy przerwać stosowanie produktu Avasart Trio 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 hydrochlorotiazydu można rozpocząć dopiero po wyrównaniu występującej wcześniej hiponatremii. Jeśli podczas stosowania hydrochlorotiazydu 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 w celu 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 Avasart Trio u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy (w tym potasu), kreatyniny i kwasu moczowego. Stosowanie produktu Avasart Trio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, anurią lub poddawanych dializie (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu Avasart Trio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR ≥30 mL/min/1,73 m^2).

Zwężenie tętnicy nerkowej
Produkt Avasart Trio należy stosować ostrożnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego 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 produktu Avasart Trio 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 amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy, maksymalna zalecana dawka walsartanu wynosi 80 mg, dlatego też produkt Avasart Trio 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 Avasart Trio i nie należy go podawać ponownie.

Obrzęk naczynioruchowy jelit
U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II, (w tym zawierających walsartan) notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie walsartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca lub 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 przebytym 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 doniesieniami o obrzęku płuc, pomimo braku istotnych różnic w częstości występowania pogorszenia 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 Avasart Trio, 10 mg + 320 mg + 25 mg, ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących stosowania produktu 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 Avasart Trio 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 Avasart Trio jest przeciwwskazane w przypadku występowania objawowej hiperurykemii. Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy 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 przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Produkt Avasart Trio jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z hiperkalcemią i można go stosować jedynie po wyrównaniu występującej wcześniej hiperkalcemii. Jeśli podczas stosowania produktu Avasart Trio wystąpi hiperkalcemia, należy przerwać leczenie. Podczas stosowania tiazydów należy okresowo kontrolować stężenie wapnia w surowicy. 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 Avasart Trio 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 ostra wtórna zamkniętego kąta
Hydrochlorotiazyd, sulfonamidy lub leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrą, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamykającego się kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu godzin do tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona jaskra ostra zamykającego się kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku.

Głównym sposobem leczenia jest jak najszybsze zaprzestanie przyjmowania leku. 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, szczególnie podczas stosowania maksymalnej dawki produktu Avasart Trio 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, hiperkaliemii 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.

Nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry:

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka wystąpienia nieczerniakowego nowotworu złośliwego 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.
W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające hydrochlorotiazydu.

Pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyd należy poinformować o ryzku 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 narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania 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 hydrochlorotiazydu (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy
Po przyjęciu hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydu. Początkowymi objawami są: duszność, gorączka, osłabiona czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Avasart Trio i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu 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 Avasart Trio. Z tego względu, w punkcie tym przedstawiono jedynie informacje dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi, które znane są dla każdej z substancji czynnych z osobna.

Istotne jest jednak, aby wziąć pod uwagę, że produkt Avasart Trio może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie innych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania

Poszczególny składnik produktu Amlodypina + Walsartan + Hydrochlorotiazyd	**Znane interakcje z następującymi substancjami**	**Wynik interakcji z innymi substancjami**
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 leczniczego Avasart Trio może prawdopodobnie zwiększyć ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania leków zaleca się staranne kontrolowanie 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 skojarzeniu z walsartanem, zaleca się monitorowanie 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 bywa nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi.

Ostrożność konieczna podczas jednoczesnego stosowania

Poszczególny składnik produktu Amlodypina + Walsartan + Hydrochlorotiazyd	**Znane interakcje z następującymi substancjami**	**Wynik interakcji z innymi substancjami**
Amlodypina	*Inhibitory CYP3A4* (np. ketokonazol, itrakonazol, 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,	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

	fenytoina, fosfenytoina, prymidon], ryfampicyna, *Hypericum perforatum* [ziele dziurawca zwyczajnego])	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.
	Takrolimus	Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznych działań takrolimusu podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem, należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkę.
Walsartan i hydrochlorotiazyd	*Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), kwas acetylosalicylowy (>3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ*	Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe zarówno antagonistów angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu, jeśli są przyjmowane jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu Avasart Trio 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 wychwytujących (ryfampicyna, cyklosporyna) lub białek wypierających (rytonawir)*	Wyniki badania metodą *in vitro* 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 równocześnie 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 leki, 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) - *Metformina*	Tiazydy mogą zmieniać tolerancję glukozy. Może zajść konieczność dostosowania dawki produktów leczniczych o działaniu przeciwcukrzycowym. Należy zachować ostrożność podając metforminę ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazydu.
	Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd	Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, 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 wchłanienie 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.
	Leki wpływające na stężenie potasu w surowicy	Działanie hydrochlorotiazydu zmniejszające stężenie potasu w surowicy mogą nasilać równocześnie podawane leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G i pochodne kwasu salicylowego lub leki przeciwarytmiczne. W przypadku konieczności podawania wymienionych produktów leczniczych razem z amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem stosowanymi w skojarzeniu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.
	Leki wpływające na stężenie sodu w surowicy	Działanie leków moczopędnych polegające na zmniejszaniu stężenia sodu może nasilać następujące równocześnie podawane produkty lecznicze: leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwpadaczkowe itp. W razie długotrwałego podawania tych produktów leczniczych należy zachować ostrożność.
	Leki, które mogą wywołać torsade de pointes	Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wywołać *torsade de pointes*, szczególnie z lekami przeciwarytmicznymi klasy Ia i III oraz z niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi.
	Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)	Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego powodu może wystąpić konieczność dostosowania dawki leków nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. 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 hydrochlorotiazydem.
	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.	Hydrochlorotiazyd może osłabiać odpowiedź na

	noradrenalina, adrenalina)	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 hydrochlorotiazydu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów z czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia (np. nadczynnością przytarczyc, guzami o charakterze nowotworowym lub stanami zależnymi od witaminy D) poprzez zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych.

Podwójna blokada układu RAA lekami z grupy ARB, inhibitorami ACE lub aliskirenem
Dane z 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 bezpieczniejszej alternatywy oraz gdy choroba stanowi większe ryzyko dla matki i płodu.

Walsartan

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRAs) w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs 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 pierwszym 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 Avasart Trio u kobiet w ciąży. Na podstawie dostępnych danych dotyczących poszczególnych składników, nie zaleca się stosowania produktu Avasart Trio 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 międzykwartelowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. 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 Avasart Trio w czasie karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu 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 Avasart Trio.

Walsartan
Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg/dobę. Dawka ta stanowi 6-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, podanej w mg/m^2 pc. (obliczenia zakładają doustną dawkę 320 mg/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 z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Pacjenci stosujący produkt Avasart Trio powinni wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i znużenia podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Amlodypina wywiera mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący produkt Avasart Trio odczuwa zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności.

4.8 Działania niepożądane

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

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 2271 pacjentów, spośród których 582 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazydem. Działania niepożądane były z reguły łagodne i przemijające i tylko w nielicznych przypadkach powodowały przerwanie stosowania produktu. W tym badaniu klinicznym z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, najczęstszą przyczyną przerwania leczenia produktem zawierającym amlodypinę + walsartan + hydrochlorotiazyd były zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze (0,7%).

W trwającym 8 tygodni kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym stosowano skojarzoną terapię trzema lekami nie zaobserwowano znaczących, nowych lub niespodziewanych działań niepożądanych w porównaniu z działaniami niepożądanymi znanymi dla monoterapii lub terapii skojarzonej dwoma lekami.

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 hydrochlorotiazydu.

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 hydrochlorotiazydu stosowanych w monoterapii.
Bardzo często: ≥1/10; często: ≥1/100 do <1/10; niezbyt często: ≥1/1 000 do <1/100; rzadko: ≥1/10 000 do <1/1 000; bardzo rzadko: <1/10 000, częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg. 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	--	Bardzo rzadko

			rzadko		
	Neutropenia	--	--	Nieznana	--
	Małopłytkowość, występująca niekiedy z plamicą	--	Bardzo rzadko	Nieznana	Rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	--	--	--	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	--	Bardzo rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	Niezbyt często	--	--	--
	Hiperkaliemia	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
	Bezsenność/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
	Wzmożone 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	Szumy uszne	--	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	Nagłe 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 ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute respiratory distress syndrome, ARDS) (patrz punkt 4.4)	--	--	--	Bardzo rzadko
	Zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc, zapalenie płuc	--	--	--	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej nosa	--	Niezbyt często	--	--
	Podrażnienie gardła	Niezbyt często	--	--	--
Zaburzenia żołądka i jelit	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	Nieprzyjemny zapach	Niezbyt często	--	--	--

	z ust				
	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
	Obrzęk naczynioruchowy jelit	--	--	Bardzo rzadko	--
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 rozpływna martwica naskórka	--	Nieznana	--	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
	Osłabienie 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 zaburzenie 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	--	--	--
	Osłabienie	Niezbyt często	Niezbyt często	--	Nieznana
	Niepokój, złe samopoczucie	Niezbyt często	Niezbyt często	--	--
	Zmęczenie	Często	Często	Niezbyt często	--
	Ból w klatce	Niezbyt często	Niezbyt	--	--

	piersiowej niezwiązany z sercem		często		
	Obrzęk	Często	Często	--	--
	Ból	--	Niezbyt często	--	--
	Gorączka	--	--	--	Nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia lipidów	--	--	--	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego 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

Nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry: na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek pomiędzy łączną dawką hydrochlorotiazydu 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 Avasart Trio. Głównym objawem przedawkowania walsartanu jest znaczne niedociśnienie z zawrotami głowy. Przedawkowanie amlodypiny może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i, ewentualnie, częstoskurczem odruchowym. Podczas stosowania amlodypiny zgłaszano znaczące i potencjalnie długotrwałe niedociśnienie systemowe, w tym wstrząs i zgon.

Rzadko notowano niekardiogenny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynnikami 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 Avasart Trio 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 spożycie nastąpiło niedawno, można wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka. Podanie węgla aktywnego zdrowym ochotnikom bezpośrednio lub 2 godziny po zażyciu amlodypiny wykazało znaczne zmniejszenie absorpcji tej substancji. Usunięcie amlodypiny za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

Walsartan
Usunięcie walsartanu za pomocą hemodializy jest mało prawdopodobne.

Hydrochlorotiazyd
Przedawkowanie hydrochlorotiazydu 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 Avasart Trio 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. W sumie w badaniu wzięło udział 2271 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem (średnie wyjściowe skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi wynosiło 170/107 mmHg), którym podawano produkt zawierający amlodypinę + walsartan + hydrochlorotiazyd w dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg; walsartan + hydrochlorotiazyd w dawce 320 mg + 25 mg; amlodypinę + walsartan w dawce 10 mg + 320 mg lub hydrochlorotiazyd + amlodypinę w dawce 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 + hydrochlorotiazydu; 33,5/21,5 mmHg w grupie amlodypiny + walsartanu oraz 31,5/19,5 mmHg w grupie amlodypiny + hydrochlorotiazydu. Terapia trójskładnikowa skojarzona była statystycznie bardziej skuteczna od każdej z trzech dwuskładnikowych terapii skojarzonych w obniżaniu rozkurczowego i skurczowego ciśnienia krwi. Obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi pod wpływem produktu zawierającego amlodypinę + walsartan + hydrochlorotiazyd było o 7,6/5,0 mmHg większe niż po zastosowaniu walsartanu z hydrochlorotiazydem, o 6,2/3,3 mmHg większe w porównaniu z leczeniem amlodypiną z walsartanem oraz o 8,2/5,3 mmHg większe niż po zastosowaniu amlodypiny z hydrochlorotiazydem. Pełne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskiwano po 2 tygodniach leczenia maksymalnymi dawkami zawierającego amlodypinę + walsartan + hydrochlorotiazyd. U statystycznie większego odsetka pacjentów uzyskano kontrolę ciśnienia krwi (<140/90 mmHg) w grupie leczonej produktem zawierający ammlodypinę + 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 większe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w ciągu 24 godzin obserwowano w trójskładnikowej terapii skojarzonej w porównaniu z leczeniem skojarzonym walsartanem z hydrochlorotiazydem, walsartanem z amlodypiną oraz hydrochlorotiazydem z amlodypiną.

Amlodypina

Mechanizm działania

Amlodypina - składnik produktu zawierającego amlodypinę + walsartan + hydrochlorotiazyd hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się 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 również 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 w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi 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/dobę (antagonisty kanałów wapniowych) lub lizynoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem tętniczym w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33357 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) lub 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 jakiejkolwiek 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 osiągany w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu leku. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia krwi przy jakiejkolwiek dawce jest na ogół osiągane 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 konkurowania o miejsca Cl^-, wpływając na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: działanie bezpośrednie 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.

Nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry:

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką hydrochlorotiazydu 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 obejmującej odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na hydrochlorotiazyd (łączna dawka ≥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 hydrochlorotiazyd 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), która wzrastała do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~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 NEPHROND (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy 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 lek 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 Avasart Trio zdrowym osobom dorosłym maksymalne stężenia amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu w osoczu osiągane są odpowiednio po 6-8 godzinach, 3 godzinach i 2 godzinach. Szybkość i intensywność wchłaniania amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu z produktu Avasart Trio są takie same jak po podaniu w postaci pojedynczych substancji.

Amlodypina
Wchłanianie
Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane 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 krwiobiegu 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 osiągane 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 osiągane 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.

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.

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 ($t_{½\alpha}$ <1 h i $t_{½\beta}$ 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 hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydu, jeśli istnieje, ma minimalne znaczenie kliniczne. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi 70%.

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

Metabolizm
Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej.

Eliminacja
Hydrochlorotiazyd jest usuwany z osocza a jego okres półtrwania wynosi średnio od 6 do 15 godzin w końcowej fazie eliminacji. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu 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 wydzielaniu 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 jakiekolwiek znaczenie kliniczne.

Ograniczone dane wskazują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, 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 osoczowego, 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 produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 i 4.4).

W przypadku zaburzeń czynności nerek średnie maksymalne stężenia i wartości AUC hydrochlorotiazydu są zwiększone a szybkość wydalania z moczem jest zmniejszona. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 3-krotne zwiększenie wartości AUC hydrochlorotiazydu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obserwowano 8-krotne zwiększenie wartości AUC. Stosowanie produktu Avasart Trio 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 wchodzący w skład produktu walsartan, produkt Avasart Trio 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 nieklinicznych badań dotyczących bezpieczeństwa prowadzonych na kilku gatunkach zwierząt, którym podawano amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd, a także skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem, amlodypiny z walsartanem oraz amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem nie stwierdzono toksycznego działania ogólnoustrojowego lub toksycznego wpływu na narządy docelowe, które mogłyby mieć niekorzystny wpływ na kliniczne zastosowanie produktu Avasart Trio u ludzi.

Przedkliniczne badania nad bezpieczeństwem, trwające do 13 tygodni prowadzono na szczurach, którym podawano skojarzenie amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazydem. Leczenie skojarzone spowodowało przewidywane zmniejszenie masy czerwonokrwinkowej (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu i retykulocytów), zwiększenie stężenia mocznika w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwiększenie liczby komórek przykłębuszkowych (ang. juxtaglomerular, 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.

Amlodypina
Toksyczny wpływ na reprodukcję
Badania wpływu na reprodukcję przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-kronie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg.

Zaburzenia płodności
Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m^2 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/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/m^2 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, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakologii, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów dawki toksyczne u matki (600 mg/kg/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/dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi, w mg/m^2 pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/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 dotyczących 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/dobę) są około 6-krotnie i 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m^2 pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 mg/dobę i pacjenta o masie ciała 60 kg).

U małp z gatunku marmozeta 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 znaczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń
Celuloza mikrokrystaliczna PH (101)
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka
Hypromeloza 6 cPs
Makrogol 4000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171) *(tylko 5 mg + 160 mg + 12,5 mg tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg + 25 mg tabletki powlekane)*
Żelaza tlenek czerwony (E 172) *(tylko 10 mg + 160 mg + 12,5 mg tabletki powlekane)*
Żelaza tlenek żółty (E 172) *(tylko 10 mg + 160 mg + 12,5 mg tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg + 25 mg tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 25 mg tabletki powlekane, 10 mg + 320 mg + 25 mg tabletki powlekane)*

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania zawierające blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 28, 56 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polska
Tel.: + 48 24 357 44 44
Faks: + 48 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Avasart Trio, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg
Pozwolenie nr: 28127

Avasart Trio, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg
Pozwolenie nr: 28128

Avasart Trio, 5 mg + 160 mg + 25 mg
Pozwolenie nr: 28129

Avasart Trio, 10 mg + 160 mg + 25 mg
Pozwolenie nr: 28130

Avasart Trio, 10 mg + 320 mg + 25 mg
Pozwolenie nr: 28131

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.11.2023 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.12.2025 r.