

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Flirkano

5 mg/160 mg/12,5 mg, film tablete

5 mg/160 mg/25 mg, film tablete

10 mg/160 mg/12,5 mg, film tablete

10 mg/160 mg/25 mg film tablete 10

mg/320 mg/25 mg, film tablete

amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid

d

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Flirkano, 5 mg/160 mg/12,5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku besilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Flirkano, 5 mg/160 mg/25 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku besilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida.

Flirkano, 10 mg/160 mg/12,5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku besilata), 160 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Flirkano, 10 mg/160 mg/25 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku besilata), 160 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida.

Flirkano, 10 mg/320 mg/25 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku besilata), 320 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida.

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Flirkano, 5 mg/160 mg/12,5 mg, film tablete

Bijele, duguljaste, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom „LLL“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

Flirkano, 5 mg/160 mg/25 mg, film tablete

Žute, duguljaste, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom „LLH“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

Flirkano, 10 mg/160 mg/12,5 mg, film tablete

Svijetlo-žute, duguljaste, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom „HLL“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

#### Flirkano, 10 mg/160 mg/25 mg film tablete

Žuto-smeđe, duguljaste, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom „HLH“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

#### Flirkano, 10 mg/320 mg/25 mg, film tablete

Žuto-smeđe, duguljaste, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom „HHH“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje primarne hipertenzije kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola krvnog pritiska kombinacijom amlodipina, valsartana i hidrohlorotiazida (engl. Hydrochlorothiazide HCT), koji se uzimaju u obliku tri monokomponentna lijeka ili u obliku dvokomponentnog i monokomponentnog lijeka.

### 4.2. Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka Flirkano je jedna tableta dnevno, najbolje ujutru.

Prije prelaska na lijek Flirkano pacijenti trebaju biti kontrolisani na stabilnim dozama monokomponentnih lijekova, koji se uzimaju u isto vrijeme. Doza lijeka Flirkano mora biti zasnovana na kombinaciji doza pojedinačnih komponenti u trenutku prelaska sa terapije na terapiju.

Maksimalna preporučena doza lijeka Flirkano je 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Posebne populacije

##### Oštećenje funkcije bubrega

Zbog toga što se u njegovom sastavu nalazi hidrohlorotiazid, primjena lijeka Flirkano je kontraindikovana kod pacijenata sa anurijom (pogledati dio 4.3) i kod pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije (engl. glomerular filtration rate, GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pogledati dio 4.3, 4.4 i 5.2).

Nije potrebno prilagođavanje početne doze kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (pogledati dijelove 4.4 i 5.2).

##### Oštećenje funkcije jetre

Zbog toga što se u njegovom sastavu nalazi valsartan, primjena lijeka Flirkano je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (pogledati dio 4.3). Kod pacijenata sa blagim do umjerenim poremećajem funkcije jetre bezolestaze, maksimalna preporučena doza je 80 mg valsartana i zato primjena lijeka Flirkano nije pogodna u ovoj grupi pacijenata (pogledati dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). Preporuke za doziranje amlodipina nisu utvrđene kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Kada se hipertenzivni pacijenti koji ispunjavaju uslove za liječenje (pogledati dio 4.1) sa oštećenjem funkcije jetre prevode na terapiju lijekom Flirkano, treba koristiti lijek sa najmanjom dostupnom dozom komponente amlodipin.

Insuficijencija srca i koronarna arterijska bolest

Iskustvo sa primjenom kombinacije amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid je ograničeno, naročito sa maksimalnim dozama, kod pacijenata sa insuficijencijom srca i koronaranom arterijskom bolešću. Savjetuje se oprez kod pacijenata sa insuficijencijom srca i koronaranom arterijskom bolešću, naročito kod primjene maksimalne doze lijeka Flirkano, 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Starije osobe (starosti 65 godina ili više)

Savjetuje se oprez uz češće praćenje krvnog pritiska kod starijih pacijenata, naročito kod primjene maksimalne doze lijeka Flirkano, 10 mg/320 mg/25 mg, zato što su ograničeni dostupni podaci za ovu grupu pacijenata. Kada se stariji hipertenzivni pacijenti koji ispunjavaju uslove za liječenje (pogledati dio 4.1) prebacuju na lijek Flirkano, treba koristiti lijek sa najmanjom dostupnom dozom komponente amlodipin.

#### Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Flirkano nije relevantna u pedijatrijskoj populaciji (pacijenti mlađi od 18 godina) u indikaciji primarne hipertenzije.

#### Način primjene

Oralna primjena.

Lijek Flirkano se može uzimati nezavisno od obroka.

Tabletu treba progutati cijelu sa malo vode, u isto vrijeme svakog dana, najbolje ujutru.

#### 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstance, na druge derivate sulfonamida, na derivate dihidropiridina ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (pogledati dijelove 4.4 i 4.6).
- Oštećenje jetre, bilijarna ciroza ili holestaza.
- Teško oštećenje funkcije bubrega ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anurija i kod pacijenta na dijalizi.
- Istovremena primjena lijeka Flirkano sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata koji imaju dijabetes melitus ili smanjenu funkciju bubrega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pogledati dijelove 4.5 i 5.1).
- Refraktorna hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija i simptomatska hiperurikemija. - Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija protoka iz lijeve komore (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i stenoza aorte visokog stepena).
- Hemodinamski nestabilna insuficijencija srca nakon akutnog infarkta miokarda.

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

Bezbjednost i efikasnost upotrebe amlodipina u vrijeme hipertenzivne krize nisu utvrđene.

#### Pacijenti sa smanjenom koncentracijom natrijuma i/ili deplecijom volumena

U kontrolisanom ispitivanju u kojem su učestvovali pacijenti sa umjerenom do teškom nekomplikovanom hipertenzijom, izrazita hipotenzija, uključujući ortostatsku hipotenziju uočena je kod 1,7% pacijenata liječenih maksimalnom dozom kombinacije amlodipin/valsartan/HCT (10 mg/320 mg/25 mg) u poređenju sa 1,8% pacijenata koji su uzimali kombinaciju valsartan/hidrohlorotiazid (320 mg/25 mg), 0,4% pacijenata koji su uzimali kombinaciju amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) i 0,2% pacijenata liječenih kombinacijom hidrohlorotiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Kod pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja koncentracije natrijuma i/ili deplecije volumena, kao što su oni koji dobijaju velike doze diuretika, se može javiti simptomatska hipotenzija nakon započinjanja terapije lijekom Flirkano. Lijek Flirkano se može koristiti samo nakon korekcije prisutnog smanjenja koncentracije natrijuma i/ili deplecije volumena.

Ako dođe do pojave izražene hipotenzije tokom terapije lijekom Flirkano, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i, ako je neophodno, dati mu intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Terapija se može nastaviti kada se stabilizuje krvni pritisak.

#### Promjene elektrolita u serumu

##### Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid

U kontrolisanom ispitivanju kombinacije amlodipin/valsartan/HCT, suprotna djelovanja valsartana od 320 mg i hidrohlorotiazida od 25 mg na koncentraciju kalijuma u serumu kod mnogih pacijenata su približno bila uravnotežena. Kod drugih pacijenata jedno ili drugo dejstvo moglo je biti dominantno. Trebalo bi periodično, u odgovarajućim intervalima, vršiti određivanje koncentracije elektrolita u serumu radi otkrivanja mogućeg disbalansa elektrolita.

Periodično određivanje koncentracije elektrolita i kalijuma u serumu mora da se sprovodi u odgovarajućim intervalima da bi se otkrio mogući disbalans elektrolita, prije svega kod pacijenata sa drugim faktorima rizika kao što su oštećenje funkcije bubrega, terapija drugim lijekovima ili raniji disbalans elektrolita u anamnezi.

##### Valsartan

Ne preporučuje se istovremena upotreba sa suplementima kalijuma, diureticima koji štede kalijum, zamjenama za kuhinjsku so koje sadrže kalijum ili drugim lijekovima koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma (heparin, itd.). Po potrebi treba sprovesti praćenje koncentracije kalijuma.

##### Hidrohlorotiazid

Terapija lijekom Flirkano se može započeti samo nakon korekcije hipokalemije i prateće hipomagnezije, ako postoji. Tiazidni diuretici mogu da ubrzaju pojavu nove hipokalemije ili pogoršaju postojeću hipokalemiju. Tiazidni diuretici se moraju oprezno primjenjivati kod pacijenata sa stanjima koja uključuju povećani gubitak kalijuma, na primjer nefropatije sa gubitkom soli ili prerenalne (kardiogene) bubrežne insuficijencije. Ako se tokom terapije hidrohlorotiazidom razvije hipokalemija, treba prekinuti primjenu lijeka Flirkano do postizanja stabilne korekcije ravnoteže kalijuma.

Tiazidni diuretici mogu da ubrzaju pojavu nove hiponatremije i hipohloremijske alkalozije ili da pogoršaju postojeću hiponatremiju. Zabilježena je hiponatremija, praćena neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentisanost, apatija). Terapija hidrohlorotiazidom se može započeti samo nakon korekcije postojeće hiponatremije. U slučaju da se razvije teška ili nagla hiponatremija tokom terapije lijekom Flirkano, ovu terapiju treba prekinuti dok se ne normalizuje natremija.

Stanje svih pacijenata koji dobijaju tiazidne diuretike treba periodično pratiti zbog mogućeg disbalansa elektrolita, naročito kalijuma, natrijuma i magnezijuma.

##### Oštećenje funkcije bubrega

Tiazidni diuretici mogu da ubrzaju azotemiju kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega. Kada se lijek Flirkano koristi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, preporučuje se periodično praćenje koncentracije elektrolita u serumu (uključujući kalijum) i koncentracije kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Lijek Flirkano je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, anurijom i kod pacijenata na dijalizi (pogledati dio 4.3).

Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Flirkano kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ( $GFR \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ).

### Stenoza bubrežne arterije

Lijek Flirkano treba oprezno primjenjivati u terapiji hipertenzije kod pacijenata koji imaju unilateralnu ili bilateralnu stenožu bubrežnih arterija ili stenožu arterije ako postoji samo jedan bubreg koji je u funkciji, pošto može doći do povećanja vrijednosti uree u krvi i kreatinina u serumu kod ovih pacijenata.

### Transplantacija bubrega

Do sada nema iskustva o bezbjednoj upotrebi kombinacije amlodipin/valsartan/HCT kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti transplantaciji bubrega.

### Oštećenje funkcije jetre

Valsartan se uglavnom eliminiše nepromjenjen putem žuči. Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produženo, a vrijednosti PIK povećane kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre - nisu utvrđene preporuke za doziranje. Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bezolestaze, maksimalna preporučena doza je 80 mg valsartana i zato primjena lijeka Flirkano nije pogodna u ovoj grupi pacijenata (pogledati dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

### Angioedem

Angioedem, uključujući oticanje larinksa i glotisa, koji prouzrokuje opstrukciju disajnih puteva i/ili oticanje lica, usana, farinksa i/ili jezika, zabilježen je kod pacijenata koji su liječeni valsartanom. Kod nekih od ovih pacijenata se ranije javio angioedem sa drugim lijekovima, uključujući ACE inhibitore. Primjena lijeka Flirkano se mora odmah prekinuti kod pacijenata kod kojih se javi angioedem i ne treba ga ponovo primjenjivati.

### Insuficijencija srca i koronarna arterijska bolest / nakon infarkta miokarda

Kao posljedica inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, mogu se očekivati promjene u funkciji bubrega kod podložnih pojedinaca. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom srca čija funkcija bubrega može da zavisi od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, terapija ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina bila je povezana sa oligurijom i/ili progresivnom azotemijom i (rijetko) sa akutnom insuficijencijom bubrega i/ili smrtnim slučajevima. Slični ishodi su bili zabilježeni sa valsartanom. Evaluacija pacijenata sa insuficijencijom srca ili pacijenata nakon infarkta miokarda treba uvek da uključuje procjenu funkcije bubrega.

U dugotrajnom ispitivanju amlodipina kontrolisanom placebom (PRAISE-2) sa pacijentima koji imaju srčanu insuficijenciju klase III i IV po NYHA klasifikaciji (engl. New York Heart Association Classification), neishemične etiologije, amlodipin je bio povezan sa povećanim brojem izvještaja o plućnom edemu uprkos tome što nije bilo značajnih razlika u broju pojava pogoršanja srčane insuficijencije u poređenju sa placebom.

Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba oprezno koristiti kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca, zato što oni mogu da povećaju rizik od budućih kardiovaskularnih neželjenih događaja i mortaliteta.

Savjetuje se oprez kod pacijenata sa insuficijencijom srca i koronarnom arterijskom bolešću, naročito kod primjene maksimalne doze lijeka Flirkano, 10 mg/320 mg/25 mg, zato što su dostupni podaci u ovim populacijama ograničeni.

### Stenoza aorte i mitralnog zaliska

Kao i sa drugim vazodilatatorima, posebna pažnja se mora obratiti kod pacijenata sa mitralnom stenozom ili značajnom stenozom aorte koja nije visokog stepena.

### Trudnoća

Terapiju blokatorima receptora angiotenzina II (engl. Angiotensin II Receptor Blockers ARBs) ne treba otpočinjati tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije lijekovima ARBs grupe neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alterantivne antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje lijekovima ARBs grupe treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju (pogledati dijelove 4.3 i 4.6).

### Primarni hiperaldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom se ne smiju liječiti blokatorom angiotenzina II, valsartanom, zato što njihov sistem renin-angiotenzin nije aktiviran. Zbog toga se lijek Flirkano ne preporučuje u ovoj populaciji.

### Sistemska eritemski lupus

Prijavljeni su slučajevi da tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, pogoršaju ili aktiviraju sistemska eritemski lupus.

### Drugi metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, mogu da izmjene toleranciju na glukozu i povećaju nivo holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. Kod pacijenata sa dijabetesom možda će biti neophodno prilagođavanje doze insulina ili oralnih hipoglikemika.

Zbog hidrohlorotiazidne komponente, lijek Flirkano je kontraindikovano kod simptomatske hiperurikemije. Hidrohlorotiazid može da poveća koncentraciju mokraćne kiseline u serumu usljed smanjenog klirensa mokraćne kiseline i može da izazove ili da pogorša hiperurikemiju kao i da ubrza pojavu gihta kod podložnih pacijenata.

Tiazidi smanjuju izlučivanje kalcijuma putem urina i mogu da izazovu povremeni i blagi porast njegove koncentracije u serumu, ako ne postoji poznat poremećaj u metabolizmu kalcijuma. Lijek Flirkano je kontraindikovano kod pacijenata sa hiperkalcemijom i može se koristiti tek nakon korekcije postojeće hiperkalcemije. Primjena lijeka Flirkano se mora prekinuti ako se razvije hiperkalcemija tokom terapije. Tokom terapije tiazidima treba periodično pratiti koncentraciju kalcijuma u serumu. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz postojanja skrivenog hiperparatireoidizma. Primjenu tiazida treba prekinuti prije nego što se sprovedu testiranja funkcije paratireoidnih žlijezda.

### Fotosenzitivnost

Zabilježeni su slučajevi fotosenzitivnih reakcija tokom terapije tiazidnim diureticima (pogledati dio 4.8). Ako se jave fotosenzitivne reakcije tokom terapije lijekom Flirkano, preporučuje se prekidanje terapije. Ako se smatra da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se zaštita izloženih površina od sunca ili od vještačkog UVA zračenja.

### Horoidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog ugla

Primjena hidrohlorotiazida, sulfonamida, je bila povezivana sa idiosinkratskom reakcijom koja dovodi do horoidalne efuzije sa poremećajem vidnog polja, akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjenja oštrine vida ili bol u oku i obično se javljaju nekoliko sati do jedne nedelje nakon započinjanja terapije.

Neliječen akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida.

Primarna terapija je prekid uzimanja hidrohlorotiazida, što je prije moguće. Ukoliko se ne postigne kontrola intraokularnog pritiska trebalo bi razmotriti hitno medicinsko ili hirurško liječenje.

Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu da obuhvataju alergije na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

### Uopšteno

Treba biti oprezan kod pacijenata kod kojih se ranije pojavila preosjetljivost na druge blokatore receptora angiotenzina II. Reakcije preosjetljivosti na hidrohlorotiazid se češće mogu javiti kod pacijenata sa alergijom i astmom.

### Starije osobe (starosti 65 godina ili više)

Savjetuje se oprez uz češće praćenje krvnog pritiska kod starijih pacijenata, naročito kod primjene maksimalne doze lijeka Flirkano, 10 mg/320 mg/25 mg, zato što su ograničeni dostupni podaci za ovu grupu pacijenata.

### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II (engl. Angiotensin Receptor Blockers, ARBs) ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i oslabljene funkcije bubrega (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada sistema RAAS nastala zbog kombinovane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se zbog toga ne preporučuje (pogledati dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se smatra da je terapija sa dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, ona se sme sprovesti isključivo pod ljekarskim nadzorom i uz često pomno praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju se istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

### Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (eng. non-melanoma skin cancer, NMSC nonmelanoma) [bazocelularni karcinom (eng. basal cell carcinoma, BCC) i planocelularni karcinom (eng. squamous cell carcinoma, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabilježen je u dvije epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida možda predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovno provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavjetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primjene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe pogledati dio 4.8).

### Akutna respiratorna toksičnost

Prijavljeni su veoma rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS) nakon uzimanja hidrohlorotiazida. Plućni edem se obično razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon uzimanja hidrohlorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, groznicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, Flirkano treba prestati davati i dati odgovarajuću terapiju. Hidrohlorotiazid ne treba davati pacijentima koji su prethodno imali ARDS nakon uzimanja hidrohlorotiazida.

## 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Nisu vršena zvanična istraživanja interakcija drugih lijekova sa lijekom Flirkano. Zbog toga se u ovom dijelu navedene informacije o interakcijama sa drugim lijekovima koje su poznate sa pojedinačnim aktivnim supstancama ovog lijeka.

Međutim, važno je uzeti u obzir da lijek Flirkano može da poveća hipotenzivno dejstvo drugih antihipertenzivnih lijekova.

Istovremena primjena se ne preporučuje

Pojedinačne komponente kombinacije amlodipin/valsartan/HCT	Poznate interakcije sa sljedećim agensima	Djelovanja interakcije sa drugim lijekovima
Valsartan i HCT	Litijum	Reverzibilni porast koncentracije litijuma u serumu i toksičnost prijavljeni su tokom istovremene primjene litijuma sa ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan ili tiazide. S obzirom da se renalni klirens litijuma smanjuje primjenom tiazida, pretpostavlja se da se rizik od toksičnosti litijuma može još više povećati primjenom Flirkano. Zbog toga se preporučuje pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu tokom istovremene primjene.
Valsartan	Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma, zamjene za kuhinjsku so sa kalijumom i druge supstance koje mogu da povećaju koncentraciju kalijuma	Ako se lijekovi koji utiču na nivo kalijuma smatraju neophodnim u kombinaciji sa valsartanom, savjetuje se često praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.
Amlodipin	Grejpfrut ili sok od grejpfruta	Primjena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje, zato što se može povećati bioraspoloživost kod nekih pacijenata, što dovodi do povećanja djelovanja na snižavanje krvnog pritiska.

Preporučuje se oprez kod istovremene primjene

Pojedinačne komponente kombinacije amlodipin/valsartan/HCT	Poznate interakcije sa sljedećim agensima	Djelovanja interakcije sa drugim lijekovima
Amlodipin	CYP3A4 inhibitori (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir)	Istovremena upotreba amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može da dovede do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može da bude izraženiji kod starijih osoba. Zato može biti potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze.



	Induktori CYP3A4 (antikonvulzivi [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum [kantaron])	Nakon istovremene primjene poznatih induktora izoenzima CYP3A4, koncentracije amlodipina u plazmi mogu da variraju. Zbog toga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti prilagođavanje doze i tokom i nakon istovremene terapije, naročito ako ona uključuje snažne CYP3A4 induktore (npr. rifampicin, Hypericum perforatum).
	Simvastatin	Istovremena primjena višestrukih doza amlodipina od 10 mg sa 80 mg simvastatina dovela je do povećanja od 77% izloženosti simvastatinu u poređenju sa primjenom simvastatina samostalno. Preporučuje se ograničenje doze simvastatina na 20 mg dnevno kod pacijenata koji dobijaju amlodipin.
	Dantrolen (infuzija)	Kod životinja je primjećena letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps vezani za hiperkalemiju nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije, savjetuje se izbjegavanje istovremene primjene blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata koji su podložni malignoj hipertermiji i u liječenju maligne hipertermije.
Valsartan i HCT	Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL), uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore), acetilsalicilnu kiselinu (>3 g/dan), i neselektivne NSAIL	Lijekovi NSAIL grupe mogu da umanje antihipertenzivno dejstvo i blokatora angiotenzin II receptora i hidrohlorotiazida, kada se primjenjuju istovremeno. Osim toga, istovremena upotreba kombinacije amlodipin/valsartan/HCT i lijekova NSAIL grupe može da dovede do pogoršanja funkcije bubrega i porasta koncentracije kalijuma u serumu. Zbog toga se preporučuje praćenje funkcije bubrega na početku terapije, kao i odgovarajuća hidratacija pacijenta.
Valsartan	Inhibitori transportera preuzimanja (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (ritonavir)	Rezultati istraživanja u in vitro uslovima sa tkivom humane jetre ukazuju da je valsartan supstrat transportera hepatičkog preuzimanja OATP1B1 i hepatičkog efluksnog transportera MRP2. Istovremena primjena inhibitora transportera preuzimanja (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog transportera
		(ritonavir) može da poveća sistemska izloženost valsartanu.
HCT	Alkohol, barbiturati ili narkotici	Istovremena primjena tiazidnih diuretika sa supstancama koje takođe imaju dejstvo na snižavanje krvnog pritiska (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkog centralnog nervnog sistema ili direktnom vazodilatacijom) može da pojača ortostatsku hipotenziju
	Amantadin	Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu da povećaju rizik od pojave neželjenih reakcija izazvanih amantadinom.

	Antiholinergički i drugi lijekovi koji utiču na motilitet želuca	Bioraspoloživost diuretika tipa tiazida može biti povećana antiholinergičnim lijekovima (npr. atropin, biperiden), vjerovatno usljed smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Nasuprot tome, očekuje se da prokinetičke supstance kao što je cisaprid mogu da smanje bioraspoloživost diuretika tipa tiazida.
	Antidijabetici (npr. insulin i oralni antidijabetički lijekovi).	Tiazidi mogu da izmjene toleranciju na glukozu. Možda će biti neophodno prilagođavanje doze antidijabetika.
	Metformin	Metformin treba oprezno koristiti zbog rizika od laktatne acidoze indukovane mogućom funkcionalnom insuficijencijom bubrega povezanom sa hidrohlorotiazidom
	Beta blokatori i diazoksid	Istovremena primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, sa beta blokatorima može da poveća rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, mogu da pojačaju hiperglikemijsko dejstvo diazoksida.
	Ciklosporin	Istovremena terapija ciklosporinom može da poveća rizik od hiperurikemije i komplikacije tipa gihta.
	Citotoksični lijekovi	Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu da smanje renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosfamida, metotreksata) i da pojačaju njihovo mijelosupresivno dejstvo.
	Glokozidi digitalisa	Hipokalemija ili hipomagnezemija izazvane tiazidom mogu da se jave kao neželjeno dejstvo koje doprinosi nastanku srčanih aritmija izazvanih digitalisom.
	Kontrastna sredstva na bazi joda	U slučaju dehidracije izazvane diureticima postoji povećan rizik od akutne insuficijencije bubrega, naročito uz visoke doze sredstava na bazi joda. Prije njihove primjene treba rehidrirati pacijente.
	Jonoizmenjivačke smole	Resorpcija tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, smanjuje se u prisustvu holestiramina ili holestipola. To može da dovede do djelovanja tiazidnih diuretika koje je ispod terapijskih. Međutim, raspoređivanje doziranja hidrohlorotiazida i smole, na primjer, kada se hidrohlorotiazid primjeni najmanje 4 sata prije ili 4-6 sati nakon primjene smola, može interakciju smanjiti na najmanju meru.

	Lijekovi koji utiču na koncentraciju kalijuma u serumu	Hipokalemičko dejstvo hidrohlorotiazida može biti pojačano istovremenom primjenom kaliuretičkih diuretika, kortikosteroida, laksativa, adrenokortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicillina G i derivata salicilne kiseline ili antiaritmika. Ako ovi lijekovi moraju da se propišu sa kombinacijom amlodipin/valsartan/HCT, savjetuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.
	Lijekovi koji utiču na koncentraciju natrijuma u serumu	Hiponatremijsko dejstvo diuretika može biti pojačano istovremenom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici i sl. Posebna pažnja se mora obratiti kod dugotrajne primjene ovih lijekova
	Lijekovi koji mogu da izazovu torsades de pointes	Zbog rizika od hipokalemije, hidrohlorotiazid treba oprezno primjenjivati kada se koristi sa medicinskim proizvodima koji mogu da izazovu torsades de pointes, naročito antiaritmikima klase Ia i antiaritmikima klase III i nekim antipsihoticima.
	Lijekovi koji se koriste u terapiji gihta (probenecid, sulfipirazon i alopurinol)	Prilagođavanje doze urikozuričnih lijekova može da bude neophodno zato što hidrohlorotiazid može da poveća nivo mokraćne kiseline u serumu. Može biti neophodno povećavanje doze probenecida ili sulfipirazona. Istovremena primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, može da poveća incidencu reakcija preosjetljivosti na alopurinol.
	Metildopa	U izolovanim slučajevima zabilježena je hemolitička anemija koja se javljala sa istovremenom upotrebom hidrohlorotiazida i metildope.
	Nedepolarizujući relaksansi skeletnih mišića (npr. tubokurarin)	Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, pojačavaju dejstvo derivata kurare-a.
	Ostali antihipertenzivni lijekovi	Tiazidi pojačavaju antihipertenzivno dejstvo drugih antihipertenzivnih lijekova (npr. guanetidin, metildopa, beta blokatori, vazodilatatori, blokatori kalcijumskih kanala, ACE inhibitori, lijekovi ARBs grupe i direktni inhibitori renina [DRI]).
	Adrenergični amini (npr. noradrenalin, adrenalin)	Hidrohlorotiazid može da umanjí odgovor na adrenergične amine kao što je noradrenalin. Klinički značaj ovog djelovanja nije siguran i nije dovoljan da isključi njihovu primjenu.
	Vitamin D i soli kalcijuma	Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, sa vitaminom D ili sa solima kalcijuma može da pojača povećanje koncentracije kalcijuma u serumu. Istovremena primjena diuretika tipa tiazida može da dovede do hiperkalcemije kod pacijenata sa predispozicijom za hiperkalcemiju (npr. hiperparatiroidizam, malignitet ili stanja posredovana vitaminom D) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcijuma.

#### Dvostruka blokada RAAS-a blokatorima receptora angiotenzina, ACE inhibitorima ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih istraživanja pokazuju da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) nastala usljed kombinovane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena

funkcija bubrega (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primjenom samo jednog agensa koji djeluje na RAAS (pogledati dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

##### Amlodipin

Bezbjednost primjene amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena. U istraživanjima na životinjama primjećena je reproduktivna toksičnost pri velikim dozama (pogledati dio 5.3). Upotreba u trudnoći se preporučuje samo kad nema bezbjednije alternative i kada samo oboljenje nosi veći rizik za majku i fetus.

##### Valsartan

Ne preporučuje se upotreba blokatora receptora angiotenzina II (ARBs) tokom prvog trimestra trudnoće (pogledati dio 4.4). Upotreba lijekova ARBs grupe je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili odlučujući; međutim ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku sa blokatorima receptora angiotenzina II (ARBs), može postojati sličan rizik sa ovom vrstom lijekova. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije lijekovima ARBs grupe neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, liječenje lijekovima ARBs grupe treba odmah prekinuti, i ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju.

Poznato je da su toksična djelovanja na fetus (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnios, usporena osifikacija lobanje) i na novorođenčad (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) rezultat izloženosti terapiji lijekovima ARBs grupe u drugom i trećem trimestru trudnoće (pogledati dio 5.3).

Ako je do izloženosti došlo od drugog trimestra trudnoće, renalnu funkciju i okoštavanje lobanje treba provjeriti ultrazvukom.

Odojčad čije su majke uzimale lijekove ARBs grupe treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

##### Hidrohlorotiazid

Iskustva sa hidrohlorotiazidom tokom trudnoće su ograničena, naročito u periodu prvog trimestra. Studije na životinjama nisu pružile dovoljno podataka.

Hidrohlorotiazid prolazi kroz placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma djelovanja hidrohlorotiazida, njegova upotreba tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može da ugrozi fetoplacentalnu perfuziju i

može da prouzrokuje djelovanja na fetus i novorođenče kao što su ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopenija.

#### Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid

Nema iskustava sa primjenom lijeka Flirkano kod trudnica. Na osnovu postojećih podataka sa pojedinačnim sastojcima, primjena lijeka Flirkano se ne preporučuje tokom prvog trimestra i kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

#### Dojenje

Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Udio doze koju dobije odojče u odnosu na dozu koju primi majka se procjenjuje sa interkvartilnim rasponom na 3-7%, a maksimalno 15%. Dejstvo amlodipina na odojčad nije poznato. Hidrohlorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u velikim dozama prouzrokuju intenzivnu diurezu, što može inhibirati stvaranje mlijeka. Ne preporučuje se uzimanje lijeka Flirkano za vrijeme dojenja. Ukoliko se lijek Flirkano ipak uzima tokom dojenja, doza treba da bude najmanja moguća. Za vrijeme dojenja treba koristiti alternativne terapije sa utvrđenim bezbjednosnim profilom, posebno kada se doji novorođenče ili prevremeno rođena beba.

#### Plodnost

Nema kliničkih istraživanja vezanih za fertilitet sa lijekom Flirkano.

#### Valsartan

Valsartan nije imao neželjena djelovanja na reproduktivni učinak kod mužjaka i ženki pacova pri oralnim dozama i do 200 mg/kg/dnevno. Ova doza je 6 puta veća od maksimalne preporučene doze kod ljudi računato u odnosu na mg/m<sup>2</sup> (u izračunavanju se pretpostavlja oralna doza od 320 mg/dnevno i pacijent sa tjelesnom masom od 60 kg).

#### Amlodipin

Zabilježene su reverzibilne biohemijske promjene u glavi spermatozoida kod nekih pacijenata koji su liječeni blokatorima kalcijumskih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka kada je u pitanju potencijalno dejstvo amlodipina na fertilitet. U jednom istraživanju sa pacovima zabilježena su neželjena djelovanja na fertilitet kod mužjaka (pogledati dio 5.3).

#### 4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijenti koji uzimaju lijek Flirkano i upravljaju vozilima ili rukuju mašinama moraju da imaju u vidu da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili malaksalost.

Amlodipin može da ima blag ili umjeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ako se kod pacijenata koji uzimaju lijek Flirkano pojave vrtoglavica, glavobolja, zamor ili mučnina, sposobnost reagovanja može biti umanjena.

#### 4.8. Neželjena djelovanja

Bezbjednosni profil kombinacije lijekova Flirkano predstavljen u nastavku zasnovan je na kliničkim istraživanjima izvršenim sa kombinacijom amlodipin/valsartan/HCT i poznatim bezbjednosnim profilima pojedinačnih komponenti: amlodipina, valsartana i hidrohlorotiazida.

#### Sažetak bezbjednosnog profila

Bezbjednost amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazida je procjenjivana pri maksimalnoj dozi od 10 mg/320 mg/25 mg u jednom kratkotrajnom (8 nedelja) kontrolisanom kliničkom ispitivanju na 2271 pacijentu, od kojih je 582 dobijalo valsartan u kombinaciji sa amlodipinom i hidrohlorotiazidom. Neželjene reakcije su obično bile blage i prolazne po prirodi i samo rijetko su dovodile do prekida terapije. U ovom aktivno

kontrolisanom kliničkom ispitivanju najčešći razlozi koji su doveli do prekida terapije kombinacijom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid bili su vrtoglavica i hipotenzija (0,7%).

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 8 nedelja nisu zabilježene značajne nove niti neočekivane neželjene reakcije sa trostrukom terapijom u poređenju sa poznatim neželjenim dejstvima monoterapije ili terapije sa dvije komponente.

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 8 nedelja primjećene promjene u laboratorijskim parametrima sa kombinacijom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid bile su male i u skladu sa farmakološkim mehanizmom djelovanja pojedinačnih komponenti. Prisustvo valsartana u trojnoj kombinaciji umanjilo je hipokalemijsko djelovanje hidrohlorotiazida.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sljedeće neželjene reakcije, navedene prema MedDRA klasifikaciji prema sistemima organa i učestalosti, odnose se na lijek Flirkano i pojedinačno na amlodipin, valsartan i hidrohlorotiazid.

Veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija po sistemima organa	Neželjena djelovanja	Učestalost			
		Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid fiksna kombinacija lijekova	Amlodipin	Valsartan	HCT
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)*	--	--	--	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	agranulocitoza, insuficijencija koštane srži	--	--	--	veoma rijetko
	zmanjane vrijednosti hemoglobina i hematokrita	--	--	nepoznato	--
	hemolitička anemija	--	--	--	veoma rijetko
	leukopenija	--	veoma rijetko	--	veoma rijetko
	neutropenija	--	--	nepoznato	--
	trombocitopenija, nekada sa purpustom	--	veoma rijetko	nepoznato	rijetko
	aplastična anemija	--	--	--	nepoznato
Poremećaji imunog sistema	preosjetljivost	--	veoma rijetko	nepoznato	veoma rijetko

Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija	povremeno	--	--	--
	hiprekalcemija	povremeno	--	--	rijetko
	hiperglikemija	--	veoma rijetko	--	rijetko
	hiprelipidemija	povremeno	--	--	--
	hiperurikemija	povremeno	--	--	često
	hipohloremijska alkalozna	--	--	--	veoma rijetko
	hipokalemija	često	--	--	veoma često
	hipomagnezija	--	--	--	često
	hiponatremija	povremeno	--	--	često
	pogoršanja metaboličkog stanja dijabetičara	--	--	--	rijetko
Psihijatrijski poremećaji	depresija	--	povremeno	--	rijetko
	nesanica / poremećaji spavanja	povremeno	povremeno	--	rijetko
	promjene	--	povremeno	--	--

	raspoloženja		o		
	zbunjenost	--	rijetko	--	--
Poremećaji nervnog sistema	poremećaj koordinacije	povremeno	--	--	--
	vertoglavica	često	često	--	rijetko
	posturalna vertoglavica, vertoglavica pri naporu	povremeno	--	--	--
	disgeuzija	povremeno	povremeno	--	--
	Ekstrapiramidalni sindrom	--	nepoznato	--	--
	glavobolja	često	često	--	rijetko
	hipertonija	--	veoma rijetko	--	--
	letargija	povremeno	--	--	--
	parestezija	povremeno	povremeno	--	rijetko

	periferna neuropatija, neuropatija	povremeno	veoma rijetko	--	--
	pospanost	povremeno	često	--	--
	sinkopa	povremeno	povremeno	--	--
	tremor	--	povremeno	--	--
	hipoestezija	--	povremeno	--	--
Poremećaji oka	akutni glaukom zatvorenog ugla	--	--	--	nepoznato
	poremećaj vida	--	povremeno	--	--
	oštećenje vida	povremeno	povremeno	--	rijetko
	horoidalna efuzija	--	--	--	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	--	povremeno	--	--
	vertigo	povremeno	--	povremeno	--
Kardiološki poremećaji	palpitacije	--	često	--	--
	tahikardija	povremeno	--	--	--
	aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	--	veoma rijetko	--	rijetko
	infarkt miokarda	--	veoma rijetko	--	--
Vaskularni poremećaji	naleti rumenila	--	često	--	--
	hipotenzija	često	povremeno	--	--

	ortostatska hipotenzija	povremeno	--	--	često
	flebitis, tromboflebitis	povremeno	--	--	--
	vaskulitis	--	veoma rijetko	nepoznato	--
Respiratorni, torakalni i medijastinal	kašalj	povremeno	veoma rijetko	povremeno	--



ni poremećaji	dispea	povremeno	povremeno	--	--
	respiratorni distres, plućni edem, pneumonitis	--	--	--	veoma rijetko
	sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS)(pogledati dio 4.4)	--	--	--	Veoma rijetko
	rinitis	--	povremeno	--	--
	iritacija grla	povremeno	--	--	--
Gastrointestinalni poremećaji	nelagodnost u abdomenu, bol u gornjem abdomenu	povremeno	često	povremeno	rijetko
	neprijatan zadah iz usta	povremeno	--	--	--
	promjene vezane za pražnjenje crijeva	--	povremeno	--	--
	konstipacija	--	--	--	rijetko
	smanjen apetit	--	--	--	često
	dijareja	povremeno	povremeno	--	rijetko
	suva usta	povremeno	povremeno	--	--
	dispepsija	često	povremeno	--	--
	gastritis	--	veoma rijetko	--	--
	hiperplazija desni	--	veoma rijetko	--	--
	mučnina	povremeno	često	--	često
	pankreatitis	--	veoma rijetko	--	veoma rijetko
	povraćanje	povremeno	povremeno	--	često
Hepatobilijarni poremećaji	Izmjenjene vrijednosti testova funkcije jetre, uključujući povećane	--	veoma rijetko**	nepoznato	--

	vrijednosti bilirubina u krvi				
	hepatitis	--	veoma rijetko	--	--
	intrahepatička holestaza, žutica	--	veoma rijetko	--	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	--	povremeno	--	--
	angioedem	--	veoma rijetko	nepoznato	--
	bulozni dermatitis	--	--	nepoznato	--
	reakcije slične kožnom lupusu eritematozusu, reaktiviranje kožnog lupusa eritematozusa	--	--	--	veoma rijetko
	multiformni eritem	--	veoma rijetko	--	nepoznato
	egzantem	--	povremeno	--	--
	hiperhidroza	povremeno	povremeno	--	--
	fotosenzitivna reakcija*	--	veoma rijetko	--	rijetko
	pruritus	povremeno	povremeno	nepoznato	--
	purpura	--	povremeno	--	rijetko
	osip	--	povremeno	nepoznato	često
	promjena boje kože	--	povremeno	--	--
	urtikarija i drugi oblici osipa	--	veoma rijetko	--	često
	nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza	--	nepoznato	--	veoma rijetko
Eksfolijativni dermatitis	--	veoma rijetko	--	--	

	StevensJohnson-ov sindrom	--	veoma rijetko	--	--
	Quincke-ov edem	--	veoma rijetko	--	--
Poremećaji mišićnokoštano g sistema i vezivnog	artralgija	--	povremeno	--	--
	bol u leđima	povremeno	povremeno	--	--
	oticanje	povremeno	--	--	--

tkiva	zglobova				
	mišićni spazam	povremeno	povremeno	--	nepoznato
	slabost mišića	povremeno	--	--	--
	mijalgija	povremeno	povremeno	nepoznato	--
	bol u ekstremitetima	povremeno	--	--	--
	otoci članaka	--	često	--	--
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	povremeno	--	nepoznato	--
	poremećaj mokrenja	--	povremeno	--	--
	noćno mokrenje	--	povremeno	--	--
	polakiurija	često	povremeno	--	--
	poremećaj funkcije bubrega	--	--	--	nepoznato
	akutna insuficijencija bubrega	povremeno	--	--	nepoznato
	insuficijencija i oštećenje bubrega	--	--	nepoznato	rijetko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	impotencija	povremeno	povremeno	--	često
	ginekomastija	--	povremeno	--	--
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene	abazija, poremećaj hoda	povremeno	--	--	--

	astenija	povremeno	povremeno	--	nepoznato
	nelagodnost, malaksalost	povremeno	povremeno	--	--
	umor	često	često	povremeno	--
	bol u grudima koji nije sčanog porekla	povremeno	povremeno	--	--
	edem	često	često	--	--
	bol	--	povremeno	--	--
	pireksija	--	--	--	nepoznato
Ispitivanja	povećanje vrijednosti lipida	--	--	--	veoma često
	povećanje vrijednosti azota iz uree u krvi	povremeno	--	--	--
	povećanje	povremeno	--	--	--
	vrijednosti mokraćne kiseline u krvi				
	glikozurija	--	--	--	rijetko
	smanjena koncentracija kalijuma u krvi	povremeno	--	--	--
	povećana koncentracija kalijuma u krvi	--	--	nepoznato	--
	povećanje tjelesne mase	povremeno	povremeno	--	--
	smanjenje tjelesne mase	--	povremeno	--	--

\*Pogledati dio 4.4 Fotosenzitivnost

\*\*Uglavnom udruženo sa holestazom

#### Opis odabrane neželjene reakcije

\* Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlorotiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primjećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe pogledati dijelove 4.4 i 5.1).

#### Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

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

#### 4.9. Predoziranje

##### Simptomi

Nema iskustava sa predoziranje lijekom Flirkano. Glavni simptom predoziranja valsartanom može biti izražena hipotenzija sa vrtoglavicom. Predoziranje amlodipinom može da dovede do prekomjerne periferne vazodilatacije i, moguće, refleksne tahikardije. Zabilježena je i izražena i potencijalno produžena sistemska hipotenzija do šoka, uključujući i šok sa smrtnim ishodom.

##### Terapija

##### Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid

Klinički značajna hipotenzija usljed predoziranja lijekom Flirkano zahtjeva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i obraćanje pažnje na zapreminu tečnosti u cirkulaciji i izlučivanje urina. Vazokonstriktor može da pomogne u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu.

Intravenski kalcijum-glukonat može da bude koristan u poništavanju djelovanja na blokiranje kalcijumskih kanala.

##### Amlodipin

Ako je do uzimanja lijeka došlo nedavno, može se razmotriti izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca. Primjena aktivnog uglja kod zdravih neposredno nakon ili do dva sata nakon uzimanja amlodipina imala je kao rezultat značajno smanjenje resorpcije amlodipina. Nije vjerovatno da amlodipin može da se ukloni hemodijalizom.

##### Valsartan

Nije vjerovatno da valsartan može da se ukloni hemodijalizom.

##### Hidrohlorotiazid

Predoziranje hidrohlorotiazidom povezano je sa smanjenjem koncentracije elektrolita (hipokalemija, hipohloremija) i hipovolemijom do kojih dolazi usljed prekomjerne diureze. Najčešći znaci i simptomi predoziranja su mučnina i pospanost. Hipokalemija može da dovede do mišićnih spazama i/ili naglašene aritmije povezane sa istovremenom primjenom glikozida digitalisa ili određenim antiaritmikima. Step en do kog se hidrohlorotiazid uklanja hemodijalizom još uvek nije ustanovljen.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin sistem, blokatori receptora angiotenzina II, ostale kombinacije

ATC šifra: C09DX01

### Mehanizam djelovanja

Lijek Flirkano predstavlja kombinaciju tri antihipertenzivne komponente sa komplementarnim mehanizmima za kontrolu krvnog pritiska kod pacijenata sa primarnom hipertenzijom: amlodipin pripada grupi antagonista kalcijuma, valsartan pripada blokatorima receptora angiotenzina II, a hidrohlorotiazid spada u grupu tiazidnih diuretika. Kombinacija ove tri supstance ima aditivno antihipertenzivno dejstvo.

### Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid

#### Klinička efikasnost i bezbjednost

Kombinacija amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid ispitivana je u dvostruko slijepoj, aktivno kontrolisanoj studiji sa hipertenzivnim pacijentima. Ukupno 2271 pacijent sa umjerenom do teškom hipertenzijom (prosječan početni sistolni/dijastolni krvni pritisak bio je 170/107 mmHg) koristio je terapiju kombinacijom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid 10 mg/320 mg//25 mg, valsartan/hidrohlorotiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg ili hidrohlorotiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Na početku ispitivanja pacijentima su bile propisane manje doze od njihove terapijske kombinacije i titrirani su do pune terapijske doze do 2. nedelje.

U 8. nedelji prosječno smanjenje sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska bilo je 39,7/24,7 mmHg sa kombinacijom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid 32,0/19,7 mmHg sa kombinacijom valsartan/hidrohlorotiazid, 33,5/21,5 mmHg sa kombinacijom amlodipin/valsartan i 31,5/19,5 mmHg sa kombinacijom amlodipin/hidrohlorotiazid. Terapija trojnom kombinacijom bila je statistički superiornija od svake od tri ostale dvojne kombinovane terapije u smanjenju i dijastolnog i sistolnog krvnog pritiska. Smanjenje sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska sa kombinacijom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid bilo je 7,6/5,0 mmHg veće nego kod kombinacije valsartan/hidrohlorotiazid, 6,2/3,3 mmHg veće nego kod kombinacije amlodipin/valsartan i 8,2/5,3 mmHg veće nego kod kombinacije amlodipin/hidrohlorotiazid. Puno dejstvo na sniženje krvnog pritiska dostignuto je nakon 2 nedelje uzimanja maksimalne doze kombinacije amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid. Statistički veći udio pacijenata dostigao je kontrolu krvnog pritiska (<140/90 mmHg) sa kombinacijom amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid (71%) u poređenju sa svakom od tri dvojne kombinovane terapije (45-54%) (p<0,0001).

U podgrupi od 283 pacijenta sa fokusom na ambulantno praćenje krvnog pritiska, klinički i statistički superiorno smanjenje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tokom 24 sata bilo je zabilježeno sa trojnom kombinacijom u poređenju sa kombinacijama valsartan/hidrohlorotiazid, valsartan/amlodipin i hidrohlorotiazid/amlodipin.

### Amlodipin

#### Mehanizam djelovanja

Amlodipin kao sastojak lijeka Flirkano inhibira transmembranski ulazak jona kalcijuma u srčani mišić i vaskularni glatki mišić. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina nastaje usljed direktnog opuštajućeg efekta na vaskularni glatki mišić čime se smanjuje periferni vaskularni otpor i krvni pritisak.

#### Farmakodinamski efekti

Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin vezuje i za dihidropiridinska i nedihidropiridinska mjesta vezivanja. Procesi kontrakcije srčanog mišića i vaskularnog glatkog mišića zavise od kretanja vanćelijskih jona kalcijuma u ove ćelije preko specifičnih jonskih kanala.

Nakon primjene terapijskih doza kod pacijenata sa hipertenzijom, amlodipin izaziva vazodilataciju koja dovodi do smanjenja krvnog pritiska i u ležećem i u uspravnom položaju. Ova smanjenja krvnog pritiska nisu praćena značajnim promjenama srčane frekvence ni koncentracije kateholamina u plazmi kod hroničnog doziranja.

Koncentracije lijeka u plazmi su u uzajamnoj vezi sa dejstvom i kod mlađih i kod starijih pacijenata.

Kod hipertenzivnih pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, terapijske doze amlodipina dovode do smanjenja renalnog vaskularnog otpora i povećanja stope glomerularne filtracije i efektivnog renalnog protoka plazme, bez promjene u filtracionoj frakciji ili proteinuriji.

Kao i sa drugim blokatorima kalcijumskih kanala, hemodinamska mjerenja funkcije srca u miru i tokom fizičkog vežbanja (ili hodanja) kod pacijenata sa normalnom ventrikularnom funkcijom liječenih amlodipinom uopšteno su pokazala malo povećanje srčanog indeksa bez značajnog uticaja na dP/dt niti na dijasolni pritisak ili volumen lijeve komore. U hemodinamskim studijama, primjena amlodipina nije bila povezana sa negativnim inotropnim dejstvom kada je bio primjenjen u opsegu terapijskih doza kod životinja i ljudi koji ranije nisu dobijali terapiju, čak i kada je primjenjivan istovremeno sa beta blokatorima kod ljudi.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijalnog čvora ili atrioventrikularnu provodljivost kod ljudi i životinja koji ranije nisu dobijali terapiju. U kliničkim istraživanjima u kojima je amlodipin bio primjenjivan u kombinaciji sa beta blokatorima kod pacijenata koji imaju ili hipertenziju ili anginu, nisu zabilježena neželjena djelovanja na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je istraživao kod pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski potvrđenom koronarnom arterijskom bolešću.

#### Klinička efikasnost i bezbjednost

##### Upotreba kod pacijenata sa hipertenzijom

Randomizovano dvostruko slijepo istraživanje morbiditeta/mortaliteta koje je nazvano Studija antihipertenzivne i terapije za snižavanje lipida u prevenciji srčanog udara (engl. Antihypertensive and Lipid- Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)), izvršeno je da bi se uporedile novije terapije lijekovima: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijumskih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapije prve linije u odnosu na tiazidne diuretike, hlortalidon 12,5-25 mg/dan kod blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno 33 357 hipertenzivnih pacijenata starosti od 55 godina ili starijih bilo je randomizovano i praćeno prosječno 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, a ti faktori su obuhvatali: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (> 6 meseci pre uključivanja u istraživanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-holesterol < 35 mg/dL ili <0,906 mmol/L (11,6%), hipertrofiju lijeve komore dijagnostikovanoj elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), trenutni status pušača (21,9%).

Primarni parametar praćenja ishoda bio je sastavljen od fatalne koronarne bolesti srca ili nefatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije zasnovane na amlodipinu i one zasnovane na hlortalidonu: stopa rizika (engl. risk ratio, RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Među sekundarnim ishodima, incidenca insuficijencije srca (sastavni deo složenih kombinovanih kardiovaskularnih ishoda) bila je značajno veća u grupi sa amlodipinom u poređenju sa grupom sa hlortalidonom (10,2% prema 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Međutim, nije bilo značajnih razlika u mortalitetu od svih uzroka između terapije zasnovane na amlodipinu i one zasnovane na hlortalidonu: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

#### Valsartan

##### Mehanizam djelovanja

Valsartan uzet oralno je aktivan lijek, snažan i specifičan blokator receptora angiotenzina II. On djeluje selektivno na podtip receptora AT1, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II.

##### Klinička efikasnost i bezbjednost

Primjena valsartana kod pacijenata sa hipertenzijom dovela je do sniženja krvnog pritiska bez uticaja na vrijednost pulsa.

Kod većine pacijenata, nakon primjene pojedinačne oralne doze, početak antihipertenzivnog djelovanja javio se u roku od 2 sata, a maksimalno smanjenje krvnog pritiska dostignuto je u roku od 4-6 sati. Antihipertenzivno dejstvo je prisutno više od 24 sata nakon primjene. Tokom ponovljene primjene maksimalno smanjenje krvnog pritiska sa bilo kojom dozom obično se postiže u roku od 2-4 nedelje.

### Hidrohlorotiazid

#### Mehanizam djelovanja

Mesto djelovanja tiazidnih diuretika je prevashodno bubrežni distalni izvijani tubul. Pokazalo se da postoji receptor visokog afiniteta u renalnom korteksu, kao primarno mesto vezivanja, za delovanje tiazidnih diuretika i inhibiciju transporta NaCl u distalnom izvijanom tubulu. Način djelovanja tiazida je putem inhibicije Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> kotransportera vjerovatno kompeticijom za mesto vezivanja Cl<sup>-</sup>, čime se utiče na mehanizme reapsorpcije elektrolita: direktnim povećanjem ekskrecije natrijuma i hlorida u približno istoj meri, a indirektno, ovim diuretskim dejstvom smanjuju volumen plazme, sa posledičnim povećanjem aktivnosti renina u plazmi, lučenja aldosterona i gubitka kalijuma putem urina te smanjivanjem kalijuma u serumu.

#### Nemelanomski karcinom kože

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlorotiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primjećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8 629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1 430 833, odnosno 172 462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlorotiazida (≥50000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim, OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primjećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlorotiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63 067 kontrole u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (eng. risk-set sampling). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlorotiazida (~25000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~100000 mg) (takođe pogledati dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja kombinacije amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid u svim podgrupama pedijatrijske populacije za primarnu hipertenziju (za informacije o primjeni kod pedijatrijskih pacijenata pogledati dio 4.2).

#### Ostalo: dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

U dva velika randomizovana, kontrolisana istraživanja - Globalno istraživanje ishoda stalne terapije telmisartanom samostalno i u kombinaciji sa ramiprilom (engl. [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint ONTARGET) i Nefropatija kod dijabetesa (engl, The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - VA NEPHRON-D), istraživana je primjena kombinacije ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo istraživanje sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem u anamnezi ili sa dijabetesom melitusom tipa 2 praćenim dokazima o oštećenju ciljnog organa. VA NEPHRON-D je bilo istraživanje sa pacijentima sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ova istraživanja su pokazala da nema značajnog korisnog djelovanja na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je zabilježen povećan rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.



Zbog toga se ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom (pogledati dio 4.4).

Istraživanje aliskirena kod dijabetesa tipa 2 korišćenjem ishoda za kardiovaskularna i oboljenja bubrega (engl, Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, ALTITUDE) bilo je osmišljeno da ispita korisna djelovanja dodavanja aliskirena u standardnu terapiju sa ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oba. Ovo istraživanje je prekinuto ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. I kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili češći u grupi koja je dobijala aliskiren u odnosu na grupu koja je dobijala placebo, a ozbiljni neželjeni događaji i neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i oštećenje funkcije bubrega) bili su češće zabilježeni u grupi sa aliskirenom nego u grupi sa placebom.

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

### Linearnost

Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid imaju linearnu farmakokinetiku.

### Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid

Nakon oralne primjene fiksne kombinacije lijekova amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid kod zdravih odraslih ispitanika, maksimalna koncentracija amlodipina, valsartana i hidrohlorotiazida u plazmi dostiže se za 6-8 sati, valsartana za 3 sata, a hidrohlorotiazida za 2 sata. Brzina i obim resorpcije amlodipina, valsartana, i hidrohlorotiazida iz fiksne kombinacije lijekove amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid bile su iste kao kada su primjenjivane u obliku pojedinačnih formulacija.

### Amlodipin

#### Resorpcija

Nakon oralne primjene terapijskih doza amlodipina samostalno, maksimalna koncentracija amlodipina u plazmi dostiže se za 6-12 sati. Izračunato je da je apsolutna bioraspoloživost između 64% i 80%. Na bioraspoloživost amlodipina ne utiče unos hrane.

#### Distribucija

Volumen distribucije amlodipina je približno 21 l/kg. In vitro studije sa amlodipinom su pokazale da se približno 97,5% lijeka u cirkulaciji vezuje za proteine plazme.

#### Biotransformacija

Amlodipin se najvećim dijelom (približno 90%) metabolize u jetri u neaktivne metabolite.

#### Eliminacija

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna, sa krajnjim poluvremenom eliminacije od oko 30 do 50 sati. Koncentracije postiču stanje ravnoteže u plazmi nakon neprekidne primjene tokom 7-8 dana. 10% nepromenjenog amlodipina i 60% metabolita amlodipina se izlučuje urinom.

### Valsartan

#### Resorpcija

Nakon oralne primjene valsartana samostalno, maksimalna koncentracija valsartana u plazmi postiže se za 2-4 sata. Prosječna apsolutna bioraspoloživost je 23%. Hrana smanjuje izloženost valsartanu (kako je pokazala vrijednost PIK) za oko 40% i maksimalnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) za oko 50%, iako su od oko 8 h nakon uzimanja lijeka, koncentracije valsartana u plazmi slične kod pacijenata koji lijek uzimaju sa hranom i onih koji lijek uzimaju natašte. Ovo smanjenje vrijednosti PIK-a, međutim, ne prati klinički

značajno smanjenje terapijskog djelovanja, pa se valsartan tako može davati uz obrok ili nezavisno od njega.

#### Distribucija

U stanju ravnoteže volumen distribucije valsartana nakon intravenske primjene je oko 17 litara, što pokazuje da se valsartan ne distribuira u tkiva u velikoj mjeri. Valsartan se u velikoj mjeri vezuje za proteine iz seruma (94-97%), uglavnom za albumin.

#### Biotransformacija

Valsartan ne podliježe u velikoj mjeri biotransformaciji i samo oko 20% doze se može naći u obliku metabolita. Hidroksilni metabolit je identifikovan u plazmi u malim koncentracijama (manje od 10% vrijednosti PIK-a valsartana). Ovaj metabolit je farmakološki neaktivan.

#### Eliminacija

Valsartan pokazuje multiekspencijalnu kinetiku raspadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  oko 9 h). On se primarno eliminiše putem fecesa (oko 83% doze) i urina (oko 13% doze), uglavnom u neizmenjenom obliku. Nakon intravenske primjene klirens u plazmi valsartana je oko 2 l/h, a njegov renalni klirens je 0,62 l/h (približno 30% od ukupnog klirensa). Poluvrijeme eliminacije je 6 sati.

#### Hidrohlorotiazid

##### Resorpcija

Resorpcija hidrohlorotiazida nakon oralnog doziranja je veoma brza ( $T_{max}$  oko 2 sata). Povećanje srednje vrijednosti PIK je linearno i srazmjerno dozi u terapijskom opsegu.

Dejstvo hrane na resorpciju hidrohlorotiazida, ako postoji, ima mali klinički značaj. Apsolutna bioraspoloživost hidrohlorotiazida je 70% nakon oralne primjene.

##### Distribucija

Evidentan volumen distribucije je 4-8 l/kg. Hidrohlorotiazid u cirkulaciji se vezuje za proteine iz seruma (40- 70%), uglavnom za albumin. Hidrohlorotiazid se akumulira u eritrocitima sa koncentracijom koja je približno 3 puta veća od one u plazmi.

##### Biotransformacija

Hidrohlorotiazid se pretežno eliminiše u neizmjenjenom obliku.

##### Eliminacija

Hidrohlorotiazid se eliminiše iz plazme sa poluvremenom eliminacije od prosječno 6 do 15 sati u terminalnoj eliminacionoj fazi. Nema promjene kinetike hidrohlorotiazida pri ponovljenom uzimanju lijeka, a akumulacija je minimalna kada se uzima jednom dnevno. Više od 95% resorbovane doze se izlučuje u neizmjenjenom obliku urinom. Bubrežni klirens se sastoji od pasivne filtracije i aktivne sekrecije u renalnim tubulama.

##### Posebne populacije

###### Pedijatrijska populacija (uzrasta ispod 18 godina)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci o primjeni lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

###### Stariji pacijenti (65 godina i stariji)

Vrijeme dostizanja maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi bilo je slično kod mladih i starijih pacijenata. Kod starijih pacijenata klirens amlodipina ima tendenciju opadanja, što izaziva povećanje površine ispod krive (PIK) i poluvremena eliminacije. Prosječna sistemska PIK valsartana je 70% veća kod starijih nego kod mladih pacijenata, zato je neophodan oprez kada se povećava doza.

Sistemska izloženost valsartanu je blago povišena kod starijih osoba u poređenju sa mladim, ali se pokazalo da ovo nema nikakav klinički značaj.

Ograničeni podaci ukazuju na to da je sistemski klirens hidrohlorotiazida smanjen i kod zdravih i kod hipertenzivnih starijih ispitanika u poređenju sa zdravim mladim ispitanicima.

Pošto se sve tri komponente podjednako dobro podnose i kod mlađih i kod starijih pacijenata, preporučuju se normalni režimi doziranja (pogledati dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Oštećena funkcija bubrega ne utiče značajno na farmakokinetiku amlodipina. Kao što je i očekivano za jedinjenje za koje renalni klirens predstavlja samo 30% od ukupnog klirensa u plazmi, nije primjećena uzajamna veza između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu.

Pacijenti sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega zbog toga mogu da dobiju uobičajenu početnu dozu (pogledati dijelove 4.2 i 4.4).

Ako postoji oštećenje funkcije bubrega, prosječne maksimalne koncentracije u plazmi i vrijednosti PIK hidrohlorotiazida su povećane, a izlučivanje urinom je smanjeno. Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega zabilježeno je trostruko povećanje vrijednosti PIK za hidrohlorotiazid. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega zabilježeno je povećanje vrijednosti PIK za hidrohlorotiazid za 8 puta. Lijek Flirkano je kontraindikovano kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega, anurijom i kod pacijenata na dijalizi (pogledati dio 4.3).

#### Oštećenje funkcije jetre

Veoma ograničeni klinički podaci su dostupni u vezi sa primjenom amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre imaju smanjen klirens amlodipina koji dovodi do povećanja vrijednosti PIK za približno 40-60%. U prosjeku, kod pacijenata sa blagim do umjerenim hroničnim oboljenjem jetre izloženost (mjerena PIK vrijednostima) valsartanu dva puta je veća od onih koje su izmjerene kod zdravih ispitanika (usaglašeno prema starosti, polu i tjelesnoj masi). Zbog valsartana koji se nalazi u njegovom sastavu, lijek Flirkano je kontraindikovano kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (pogledati dijelove 4.2 i 4.3).

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid

U različitim pretkliničkim ispitivanjima bezbjednosti sprovedenim na nekoliko životinjskih vrsta sa amlodipinom, valsartanom, hidrohlorotiazidom, kombinacijama valsartan/hidrohlorotiazid, amlodipin/valsartan i amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid, nije bilo dokaza sistemske toksičnosti niti toksičnosti ciljnih organa koji bi negativno uticali na razvoj kombinacije amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid za kliničku upotrebu kod ljudi.

Pretklinička ispitivanja bezbjednosti u trajanju do 13 nedelja bila su sprovedena sa kombinacijom valsartan/amlodipin/hidrohlorotiazid na pacovima. Ova kombinacija je dovela do očekivanog smanjenja mase crvenih krvnih zrnaca (eritrociti, hemoglobin, hematokrit i retikulociti), povećanja koncentracije uree u serumu, povećanja vrijednosti kreatinina u serumu, povećanja koncentracije kalijuma u serumu, jukstaklomerularne (JG) hiperplazije u bubrezima i fokalne erozije želudačnih žlezda kod pacova. Sve ove promjene bile su reverzibilne u periodu oporavka od 4 nedelje i smatra se da su to pretjerani farmakološki efekti.

Genotoksičnost i kancerogenost kombinacije amlodipin/valsartan/hidrohlorotiazid nisu ispitivani zato što nije bilo dokaza ni o kakvim interakcijama između ovih supstanci koje su veoma dugo prisutne na tržištu. Međutim, genotoksičnost i kancerogenost su pojedinačno ispitivane za amlodipin, valsartan i hidrohlorotiazid sa negativnim rezultatima.

## Amlodipin

### Reproduktivna toksičnost

Istraživanja reprodukcije kod pacova i miševa pokazala su odlaganje vremena porođaja, produženo trajanje porođaja i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od maksimalne preporučene doze kod ljudi preračunato na osnovu mg/kg.

### Oštećenje plodnosti

Nije bilo djelovanja na fertilitet kod pacova koji su dobijali amlodipin (mužjaci 64 dana, ženke 14 dana prije parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta veće\* od maksimalne preporučene doze kod ljudi od 10 mg preračunato na osnovu mg/m<sup>2</sup>). U drugoj studiji sa pacovima u kojoj su mužjaci primali amlodipin besilat 30 dana u dozama koje su bile slične dozama kod ljudi preračunato na osnovu mg/kg, zabilježena je smanjena koncentracija folikulostimulirajućeg hormona i testosterona, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih ćelija.

### Kancerogenost, mutagenost

Kod pacova i miševa koji su kroz hranu dobijali amlodipin tokom dvije godine, u koncentracijama preračunatim tako da obezbjeđuju dnevni nivo doza od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nije bilo dokaza o kancerogenosti. Najveće doze (kod miševa približno isto, a kod pacova dva puta\* veće od preporučene kliničke doze od 10 mg preračunate na osnovu mg/m<sup>2</sup>) bile su približne maksimalnim podnošljivim dozama kod miševa, ali ne i kod pacova.

Istraživanja mutagenosti nisu otkrila bilo kakva djelovanja vezana za lijek na nivou gena ili hromozoma. \* Istraživanje zasnovano na pacijentima sa tjelesnom masom od 50 kg

## Valsartan

Neklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih istraživanja o farmakološkoj bezbjednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenom potencijalu i toksičnom efektu na reprodukciju i razvoj ne ukazuje na posebnu opasnost za ljude.

Kod pacova, doze koje su toksične za majku (600 mg/kg/dnevno) tokom posljednjih dana gestacije i laktacije dovele su do manjeg preživljavanja, manjeg porasta tjelesne mase i kašnjenja u razvoju (odvajanje ušne školjke i otvaranje ušnog kanala) kod mladunčadi (pogledati dio 4.6). Ove doze kod pacova (600 mg/kg/dnevno) su približno 18 puta veće od maksimalne preporučene humane doze preračunato na osnovu mg/m<sup>2</sup> (izračunato pri primjeni oralne doze od 320 mg na dan i tjelesnoj masi pacijenta od 60 kg).

U pretkliničkim bezbjednosnim studijama visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne mase) kod pacova su pouzrokovale smanjenje parametara crvenih krvnih zrnaca (eritrociti, hemoglobin, hematokrit) i pokazatelje promjena u bubrežnoj hemodinamici (blago povećana koncentracija azota iz uree u krvi i renalna tubularna hiperplazija i bazofilija kod mužjaka). Ove doze kod pacova (200 i 600 mg/kg/dnevno) su približno 6 i 18 puta veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi preračunato na osnovu mg/m<sup>2</sup> (izračunato pri primjeni oralne doze od 320 mg na dan i tjelesnoj masi pacijenta od 60 kg).

Kod marmozet majmuna sa sličnim dozama promjene su bile slične, premda malo teže, naročito kada su u pitanju bubrezi gdje su se promjene razvile do nefropatije koja je uključivala povećanu koncentraciju azota iz uree krvi i povećanu vrijednost kreatinina.

Hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih ćelija je takođe bila primjećena kod obje vrste. Smatra se da su sve promjene bile izazvane farmakološkim dejstvom valsartana koje je proizvelo dugotrajnu hipotenziju, naročito kod marmozeta. Primjenom terapijskih doza valsartana kod ljudi, hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih ćelija nema nikakav značaj.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

## 6.1. Spisak pomoćnih supstanci

### Flirkano, 5 mg/160 mg/12,5 mg, film tablete

#### Jezgro tablete:

- celuloza, mikrokristalna;
- krospovidon (tip A);
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; - magnezijum-stearat.

#### Film obloga tablete:

- hipromeloza;
- titan-dioksid (E171);
- makrogol 4000;
- talk.

### Flirkano, 5 mg/160 mg/25 mg, film tablete Jezgro tablete:

- celuloza, mikrokristalna;
- krospovidon (tip A);
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; - magnezijum-stearat.

#### Film obloga tablete:

- hipromeloza;
- titan-dioksid (E171);
- makrogol 4000; - gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); - talk.

### Flirkano, 10 mg/160 mg/12,5 mg, film tablete Jezgro tablete:

- celuloza, mikrokristalna;
- krospovidon (tip A);
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; - magnezijum-stearat.

#### Film obloga tablete:

- hipromeloza;
- titan-dioksid (E171);
- makrogol 4000;
- gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); - gvožđe(III)-oksid, crveni (E172); - talk.

### Flirkano, 10 mg/160 mg/25 mg, film tablete Jezgro tablete:

- celuloza, mikrokristalna;
- krospovidon (tip A);
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; - magnezijum-stearat.

#### Film obloga tablete:

- hipromeloza;
- titan-dioksid (E171);
- makrogol 4000; - gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); - talk.

### Flirkano, 10 mg/320 mg/25 mg, film tablete Jezgro tablete:

- celuloza, mikrokristalna;
- krospovidon (tip A);
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; - magnezijum-stearat.

#### Film obloga tablete:

- hipromeloza;
- titan-dioksid (E171);

- makrogol 4000;
- gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); - talk.

#### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

#### 6.3. Rok trajanja

Dvije (2) godine.

#### 6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

#### 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al blister. Svaki blister sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

#### 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

#### 6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

### 7. Proizvođač

ALKALOID AD Skopje  
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12  
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka  
ALKALOID AD Skopje  
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12  
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet  
ALKALOID d.o.o. Sarajevo  
Isevića sokak 6, Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

### 8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FLIRKANO, film tableta, 5 mg amlodipina,160 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida, 04-07.3-1-2106/22 od 26.03.2024. godine.

FLIRKANO, film tablete,10 mg amlodipina,160 mg valsartana i 12,5 mg hidrohlorotiazida, 04-07.3-1-2107/22 od 26.03.2024. godine.

FLIRKANO, film tableta, 5 mg amlodipina,160 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida, 04-07.3-1-2108/22 od 26.03.2024. godine.

FLIRKANO, film tableta, 10 mg amlodipina,160 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida, 04-07.3-1-2109/22 od 26.03.2024. godine.

FLIRKANO, film tableta, 10 mg amlodipina, 320 mg valsartana i 25 mg hidrohlorotiazida, 04-07.3-1-2110/22 od 26.03.2024. godine.