

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide STADA 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide STADA 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide STADA 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide STADA 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide STADA 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 0,280 mg paraoranssia (E110).

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 0,560 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 5 mg/160 mg/12,5 mg: valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, noin 15,6 mm pitkiä ja noin 6,2 mm leveitä.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/160 mg/12,5 mg: vaaleankeltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, noin 15,6 mm pitkiä ja noin 6,2 mm leveitä.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 5 mg/160 mg/25 mg: keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, noin 15,6 mm pitkiä ja noin 6,2 mm leveitä.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/160 mg/25 mg: ruskeankeltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, noin 15,6 mm pitkiä ja noin 6,2 mm leveitä.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/320 mg/25 mg: ruskeankeltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, noin 19,1 mm pitkiä ja noin 9,1 mm leveitä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito korvaavana hoitona niillä aikuispotilailla, joiden verenpaine on jo hallinnassa amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin (HCT) yhdistelmällä, käytettynä joko yksittäin tai yhdistelmähoitona, johon on lisätty yksi yksittäinen valmiste.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelu Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada -annos on yksi tabletti vuorokaudessa, mieluiten aamuisin otettuna.

Ennen Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada -hoitoon siirtymistä potilaan verenpaineen tulisi olla hallinnassa valmisteeseen sisältämällä vaikuttavilla aineilla, kun niitä käytetään samanaikaisesti vakiintuneilla annoksilla. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada -annoksen tulee perustua siirtymävaiheessa käytössä olleisiin vaikuttavien aineiden annoksiin.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada -valmisteeseen suurin suositeltu annos on 10 mg/320 mg/25 mg

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Valmisteeseen sisällyttämän hydroklooritiatsidin vuoksi Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada on vasta-aiheinen potilaille, joilla on anuria (ks. kohta 4.3) ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Valmisteeseen sisällyttämän valsartaanin vuoksi Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia, joten Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada ei sovi tämän potilasryhmän hoitoon (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kun sopivien maksan vajaatoimintaa sairastavien verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada -valmisteeseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiinikomponenttia tulee käyttää.

##### *Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti*

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -tablettien käytöstä, etenkin suurimmalla annoksella, on vähän kokemusta sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Sydämen vajaatoimintaa

ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurimmalla Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg.

#### *Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)*

Iäkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska saatavilla oleva tieto tässä potilasryhmässä on rajoitettua. Kun sopivien iäkkäiden verenpaineipotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada -valmisteseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiinikomponenttia tulee käyttää.

#### *Pediatriiset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada -valmistetta pediatriisille potilaille (alle 18-vuotiaille potilaille) essentiaalisen hypertension hoitoon.

#### Antotapa

Suun kautta.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kanssa aina samaan aikaan päivästä, mieluiten aamuisin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamidin johdannaisille, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anuria ja dialyysihoito.
- Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia ja vaikea-asteinen aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

#### Natriumin puute ja/tai nestehukka

Liiallista hypotensiota, ortostaattinen hypotensio mukaan lukien, havaittiin kohtalaista tai vaikeaa komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 1,7 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet suurinta amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -annosta (10 mg/320 mg/25 mg), verrattuna 1,8 %:iin valsartaania/hydroklooritiatsidia (320 mg/25 mg) saaneista potilaista, 0,4 %:iin amlodipiinia/valsartaania (10 mg/320 mg) saaneista potilaista ja 0,2 %:iin hydroklooritiatsidia/amlodipiinia (25 mg/10 mg) saaneista potilaista.

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoidon

aloittamisen jälkeen. Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Jos amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoidon aikana ilmenee voimakasta hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

#### Seerumin elektrolyyttimuutokset

##### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmistella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 320 mg:n valsartaaniannoksen ja 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumpitoisuuteen lähes tasapainottivat toistensa vaikutuksen monilla potilaille. Muilla potilaille jommankumman vaikutus saattoi olla hallitsevampi. Mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi tulee seerumin elektrolyytit määrittää asianmukaisin väliajoin.

Seerumin elektrolyytti-, ja etenkin kaliumarvot, on määritettävä säännöllisesti asianmukaisin väliajoin mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi erityisesti, jos potilaalla on muita riskitekijöitä, kuten munuaisten toiminnan heikkenemistä, hoito muilla lääkevalmisteilla tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt elektrolyyttihäiriöitä.

##### Valsartaani

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

##### Hydroklooritiatsidi

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenaalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyä hypokalemiata, amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoito on keskeytettävä, kunnes kaliumtasapaino korjautuu ja on vakaa.

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiata ja hypokloreemista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiata. Hyponatremiata, johon liittyy neurologisia oireita (pahoivointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiata), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoidon tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiata, hoito on keskeytettävä, kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita on seurattava säännöllisesti elektrolyyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin osalta.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atsotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien (mukaan lukien kalium) sekä kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien seuranta. Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, anuriasta kärsivien tai dialyysihoidon saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sairastaville potilaille.

#### Munuaisvaltimoiden ahtauma

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmistetta tulisi käyttää varoen hypertension hoitoon potilailla, joilla on toispuoleinen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, sillä veren urea- ja seerumin kreatiinipitoisuus saattavat kohota näillä potilailla.

#### Munuaisensiirto

Toistaiseksi amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteen turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

#### Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa ilman kolestaasia, suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg, joten amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi ei sovellu tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### Angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, kurkunpään ja äänihuulten alueen turvotus mukaan lukien, johon on liittynyt hengitysteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta. Joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien, käytön yhteydessä. Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyä angioedeema eikä sitä tule aloittaa uudestaan.

#### Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti/postinfarktioireyhtymä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla. Sydämen vajaatoiminta- tai postinfarktioireyhtymästä kärsivien potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurinta amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -annosta, 10 mg/320 mg/25 mg käytettäessä, koska näiden potilasryhmien hoidosta on vähän tietoa.

#### Aortta ja mitraaliläppästenosi

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkeaineita käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on mitraalistenosiä tai merkittävä, mutta ei vaikea-asteinen aortan ahtauma.

#### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -antagonisti, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä. Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -tabletteja ei siksi suositella tälle potilasryhmälle.

#### Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

#### Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli-, triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä. Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoito tulee keskeyttää, jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoidon lopettaminen ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

#### Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

#### Suonikalvon effuusio ja akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on johtanut suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin ohimenevään myopiaan sekä akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

#### Yleistä

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille angiotensiini II - antagonisteille. Hydroklooritiatsidin aiheuttamien yliherkkyyksireaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergia tai astma.

#### Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iäkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska tässä potilasryhmässä saatavilla oleva tieto on vähäistä.

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja ATR-salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyyppisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyyppisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyyppisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

#### Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 0,336 mg natriumia (alle 1 mmol natriumia (23 mg)) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen sisältää natriumia ja paraoranssia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada sisältää atsoväriaine paraoranssia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen sisältää natriumia ja paraoranssia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada sisältää atsoväriaine paraoranssia, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteella ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Siksi tässä kohdassa esitetään vain yksittäisten vaikuttavien aineiden tunnetut yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa.

On kuitenkin tärkeää huomioida, että amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

<b>Amlodipine/Valsartan/ Hydrochlorothiazide Stada -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine</b>	<b>Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>
Valsartaani ja hydroklooritiatsidi	Litium	Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu annosteltaessa litiumia samanaikaisesti ACE:n estäjien, angiotensiini II:n reseptorin salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, tai tiatsidien kanssa.  Koska tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa käytettäessä amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidia. Seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on tästä syystä suositeltavaa samanaikaisessa annostelussa.
Valsartaani	Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja	Jos kaliumarvoihin vaikuttava lääke katsotaan välttämättömäksi valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen tiheää seurantaa suositellaan.
Amlodipiini	Greippi tai greippimehu	Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

Amlodipine/Valsartan/ Hydrochlorothiazide Stada -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Amlodipiini	<i>CYP3A4:n estäjät</i> (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviri)	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.
	<i>CYP3A4:n induktorit</i> (antikongulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni], rifampisiini, <i>Hypericum perforatum</i> [mäkikuisma])	Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.
	<i>Simvastatiini</i>	Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77 % suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiinihoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.
	<i>Dantroleeni (infuusio)</i>	Eläimillä on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardio-vaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.
Valsartaani ja hydroklooritiatsidi	<i>Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID:t) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX2-estäjät),</i>	Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Lisäksi amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -tablettien ja tulehduskipulääkkeiden

Amlodipine/Valsartan/ Hydrochlorothiazide Stada -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
	<i>asetyyლისისუყილიჰაპო (&gt; 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet</i>	samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja.  Sen vuoksi suositellaan munuaistoiminnan seurantaa hoidon alussa samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.
Valsartaani	<i>Sisäänottokuljettaja-proteiinin (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksi-kuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät</i>	Ihmisen maksakudoksella tehdyt <i>in vitro</i> tutkimukset viittaavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksi-kuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.
Hydroklooritiatsidi	<i>Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet</i>	Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.
	<i>Amantadiini</i>	Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
	<i>Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet</i>	Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.
	<i>Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet) - Metformiini</i>	Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.  Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohapposidoosin riskin.
<i>Beetasalpaajat ja diatsoksidi</i>	Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä.	

Amlodipine/Valsartan/ Hydrochlorothiazide Stada -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
		Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.
	<i>Siklosporiini</i>	Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.
	<i>Sytotoksiset aineet</i>	Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.
	<i>Digitalisglykosidit</i>	Tiatsidihoidon haittavaikutuksena voi esiintyä hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.
	<i>Jodipitoiset varjoaineet</i>	Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.
	<i>Ioninvaihtajaresiinit</i>	Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaan lukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoi interaktion.
	<i>Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet</i>	Kaliumin erittymistä virtsaan lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH), amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisyylihappojohdosten tai rytmihäiriölääkkeiden yhteiskäyttö voi voimistaa hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta. Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä amlodipiinin/valsartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa.
	<i>Seerumin natriumpitoisuuteen</i>	Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten

Amlodipine/Valsartan/ Hydrochlorothiazide Stada -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
	<i>vaikuttavat lääkeaineet</i>	lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
	<i>Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkein takykardiaa</i>	Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkein takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.
	<i>Kihti­lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)</i>	Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa.  Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.
	<i>Metyylidopa</i>	Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyylidopaa.
	<i>Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)</i>	Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat kurarejohdosten vaikutusta.
	<i>Muut verenpainetta alentavat lääkevalmisteet</i>	Tiatsidit lisäävät muiden verenpainelääkkeiden (esim. guanetidiiniin, metyylidopan, beetasalpaajien, vasodilaattoreiden, kalsiumkanavan salpaajien, ACE:n estäjien, ATR-salpaajien ja suorien reniininestäjien [DRI]) verenpainetta alentavaa vaikutusta.
	<i>Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)</i>	Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.
	<i>D-vitamiini ja kalsiumsuolat</i>	Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai

Amlodipine/Valsartan/ Hydrochlorothiazide Stada -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
		D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

RAA-järjestelmän kaksoisesto ATR-salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

##### Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole ja jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

##### Valsartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset sikiön epämuodostumiin liittyvästä riskistä ACE:n estäjille altistumisen jälkeen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana eivät ole vakuuttavia. Pientä riskin suurenemista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävät potilaat suunnittelevat raskautta, heille on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpaineelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisesta kolmanneksesta lähtien altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

##### Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin vaikutusmekanismiin vuoksi sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa vaarantaa sikiön ja istukan perfuusion ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle esimerkiksi ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja trombosytopeniaa.

#### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Yhdistelmän vaikuttavista aineista saatuun tietoon perustuen amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidin käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoitoa käytetään imetyksaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä. Vaihtoehtoiset hoidot, joilla on parempi imetyksenaikainen turvallisuusprofiili, ovat suositeltavia. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

#### Hedelmällisyys

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidilla ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

#### Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla enintään 200 mg/kg/vrk annoksilla. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m<sup>2</sup>) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

#### Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmistetta käyttävien potilaiden on ajaessaan tai koneita käytettäessään otettava huomioon, että heitehuimausta tai väsymystä saattaa joskus esiintyä.

Amlodipiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmistetta käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa esitetty amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteele tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ja sen erillisten aineosien, amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin, turvallisuustietoihin.

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteen turvallisuutta on arvioitu sen enimmäisannoksella 10 mg/320 mg/25 mg yhdessä kontrolloidussa lyhytkestoisessa (8 viikkoa) kliinisessä tutkimuksessa 2 271 potilaalla, joista 582 sai valsartaania yhdistelmänä amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kanssa. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Tässä aktiiviaineella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutusten vuoksi amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä olivat huimaus ja hypotensio (0,7 %).

Tässä 8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia kolmesta lääkeaineesta koostuvan hoidon yhteydessä verrattuna monoterapiaan tai kahdesta aineosasta koostuvaan hoitoon liittyviksi tiedettyihin haittavaikutuksiin.

8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteen käytön yhteydessä havaitut laboratoriotulosten muutokset olivat lieviä ja yhdenmukaisia monoterapiana käytettyjen lääkeaineiden farmakologisten mekanismien kanssa. Valsartaanin kuuluminen kolmesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmään lievensi hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta.

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavat MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet koskevat amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmistetta sekä amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia yksinään.

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$ ; yleinen:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ; harvinainen:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ; hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$ , tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA elinluokitus-järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys			
		Amlodipiini/ Valsartaani/ HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)				Tuntematon
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi, luuydinlama	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiiniarvojen ja hematokriitin pieneneminen	--	--	Tuntematon	--
	Hemolyyttinen anemia	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Neutropenia	--	--	Tuntematon	--
	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Harvinainen
	Aplastinen anemia	--	--	--	Tuntematon
Immuuni-	Yliherkkyys	--	Hyvin	Tuntematon	Hyvin

MedDRA elinluokitus- järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys			
		Amlodipiini/ Valsartaani/ HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
järjestelmä			harvinainen		harvinainen
Aineen- vaihdon ja ravitus	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperkalsemia	Melko harvinainen	--	--	Harvinainen
	Hyperglykemia	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Hyperlipidemia	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hypokalemia	Yleinen	--	--	Hyvin yleinen
	Hypomagnesemia	--	--	--	Yleinen
	Hyponatremia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen	--	--	--	Harvinainen
Psykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Unettomuus / unihäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--	
	Sekavuus	--	Harvinainen	--	--
Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--	--
	Huimaus	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Asentohuimaus, rasitushuimaus	Melko harvinainen	--	--	--
	Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Ekstrapyramidaali- oireyhtymä	--	Tuntematon	--	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Letargia	Melko harvinainen	--	--	--
	Parestesiat	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Perifeerinen neuropatia, neuropatia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	--	--
	Uneliaisuus	Melko	Yleinen	--	--

MedDRA elinluokitus- järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys			
		Amlodipiini/ Valsartaani/ HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
		harvinainen			
	Pyörtyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Vapina	--	Melko harvinainen	--	--
	Hypoestesia	--	Melko harvinainen	--	--
Silmät	Akuutti ahdaskulma- glaukooma	--	--	--	Tuntematon
	Suonikalvon effuusio				Tuntematon
	Näköhäiriöt	--	Melko harvinainen	--	--
	Näön heikkeneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	--	Melko harvinainen	--	--
	Vertigo	Melko harvinainen	--	Melko harvinainen	--
Sydän	Sydämentykytys	--	Yleinen	--	--
	Takykardia	Melko harvinainen	--	--	--
	Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--	--
	Hypotensio	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Laskimotulehdus, laskimotukko- tulehdus	Melko harvinainen	--	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	--
	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Hengitysvaikeus, keuhkoedeema, pneumoniitti	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Nuha	--	Melko harvinainen	--	--
	Kurkun ärsytys	Melko	--	--	--

MedDRA elinluokitus- järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys			
		Amlodipiini/ Valsartaani/ HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
		harvinainen			
Ruoansulatus- elimistö	Epämielellinen tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
	Hengityksen haju	Melko harvinainen	--	--	--
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--	--
	Ummetus	--	--	--	Harvinainen
	Ruokahalun väheneminen	--	--	--	Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Dyspepsia	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Mahatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Ienten liikkakasvu	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	--	Yleinen
	Haimatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
Maksa ja sappi	Maksan toimintakokeen poikkeavuudet, myös seerumin bilirubiini- pitoisuuden suureneminen	--	Hyvin harvinainen**	Tuntematon	--
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	--	Melko harvinainen	--	
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Rakkulaihottuma	--	--	Tuntematon	--
	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihossa, ihon lupus erythematosuksen uudelleen	--	--	--	Hyvin harvinainen

MedDRA elinluokitus- järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys			
		Amlodipiini/ Valsartaani/ HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
	aktivoituminen				
	Erythema multiforme	--	Hyvin harvinainen	--	Tuntematon
	Eksanteema	--	Melko harvinainen	--	--
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Valoyliherkkyys- reaktiot*	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Purppura	--	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Ihottuma	--	Melko harvinainen	Tuntematon	Yleinen
	Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--	--
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--	Yleinen
	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	--	Tuntematon	--	Hyvin harvinainen
	Eksfoliatiivinen dermatiitti	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Quincken edeema	--	Hyvin harvinainen	--	--
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Nivelturvotus	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Lihashäikkous	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihassärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Raajojen kipu	Melko harvinainen	--	--	--
	Nilkkojen turvotus	--	Yleinen	--	--
Munuaiset ja virtsatiet	Veren kreatiniini- pitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	Tuntematon	--

MedDRA elinluokitus- järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys			
		Amlodipiini/ Valsartaani/ HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
	Virtsaamishäiriöt		Melko harvinainen		
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--	--
	Tiheävirtsaus	Yleinen	Melko harvinainen		
	Munuaisten toimintahäiriö	--	--	--	Tuntematon
	Äkillinen munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	--	--	Tuntematon
	Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen	--	--	Tuntematon	Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
	Gynekomastia		Melko harvinainen	--	--
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelykyvyttömyys, kävelyn häiriöt	Melko harvinainen	--	--	--
	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Uupumus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	--
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Kuume	--	--	--	Tuntematon
Tutkimukset	Lipidipitoisuuden suureneminen		--		Hyvin yleinen
	Veren ureatyyppipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	
	Glukoosivirtsaus				Harvinainen
	Veren kaliumpitoisuuden pieneneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Veren kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon	--

MedDRA elinluokitus- järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys			
		Amlodipiini/ Valsartaani/ HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
	Painon nousu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--	--

\* Ks. kohta 4.4 Valoyliherkkyys

\*\* Viittaa useimmiten kolestaasiin

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiivinen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

#### Oireet

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteiden yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinin käytön yhteydessä on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, kuolemaan johtava sokki mukaan lukien.

#### Hoito

##### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteiden aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista hoitoa mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erityyvä virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

##### Amlodipiini

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihilen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiini ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

##### Valsartaani

Valsartaani ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

### Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajetta (hypokalemia, hypokloremia) sekä liiallisesta diureesista aiheutuvaa hypovolemiaa. Yliannoksen yleisimmät oireet ja merkit ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettyihin digitaalisglykosideihin tai tiettyihin sydämen rytmihäiriölääkkeisiin liittyviä rytmihäiriöitä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -antagonistit, muut yhdistelmät, ATC-koodi: C09DX01.

#### Vaikutusmekanismi

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteessa on yhdistettynä kolme verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien, valsartaani angiotensiini II -antagonistien ja hydroklooritiatsidi tiatsididiureettien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihypertensiivistä vaikutusta.

#### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

##### Kliininen teho ja turvallisuus

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmistetta tutkittiin hypertensiivisillä potilailla kaksoissokkoutetussa, aktiiviaineella kontrolloidussa tutkimuksessa. Yhteensä 2 271 kohtalaista tai vaikeaa verenpainetauti sairastavaa potilasta (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine oli 170/107 mmHg) sai hoitoa yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani 10 mg/320 mg tai hydroklooritiatsidi/amlodipiini 25 mg/10 mg. Potilaiden hoito aloitettiin tutkimuksen alussa heidän hoitoyhdistelmänsä pienemmillä annoksilla, ja annos titrattiin varsinaiseen hoitoannokseen viikkoon 2 mennessä.

Viikolla 8 todettiin systolisen/diastolisen verenpaineen alentuneen keskimäärin 39,7/24,7 mmHg amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoidon yhteydessä, 32,0/19,7 mmHg yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 33,5/21,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Kolmesta lääkeaineesta koostuva yhdistelmähoito alensi diastolista ja systolista verenpainetta tilastollisesti tehokkaimmin verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon. Systolinen/diastolinen verenpaine aleni amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoidon yhteydessä 7,6/5,0 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 6,2/3,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Verenpainetta alentava kokonaisteho saavutettiin, kun suurinta amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -annosta oli käytetty kahden viikon ajan. Potilaista tilastollisesti suurempi osa sai verenpaineen hallintaan (< 140/90 mmHg) amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoidolla (71 %) verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon (45-54 %) (p < 0,0001).

283 potilaan alaryhmässä, jossa keskityttiin verenpaineen ambulatoriseen seurantaan, 24 tunnin aikana mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa havaittiin kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi parempi verenpaineen aleneminen kolmesta lääkeaineesta koostuvalla yhdistelmällä kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, valsartaani/amlodipiini ja hydroklooritiatsidi/amlodipiini.

## Amlodipiini

### Vaikutusmekanismi

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Pitoisuudet plasmassa korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeutiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydäniindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt-arvoihin tai vasemman kammion loppudistoliseen paineeseen tai volyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeutisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeiden toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia rasisrintakipua, vasospastista rintakipua ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastaneilla potilailla.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5-10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10-40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5-25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiaasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai edelleen jatkuva tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja  $p = 0,65$ . Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkitsevästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %,  $RR = 1,38$ ; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja  $p < 0,001$ ). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä;  $RR = 0,96$ ; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02,  $p = 0,20$ .

### Valsartaani

#### Vaikutusmekanismi

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin antagonisti. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT1-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpaine-arvot saavutetaan 4-6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2-4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella.

### Hydroklooritiatsidi

#### Vaikutusmekanismi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaaliosassa kiemuratiehyessä. Munuaiskuorella on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaaliosassa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä  $Na^+Cl^-$ -kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla  $Cl^-$ -sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismiin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suurena määrinä) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityös lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumipitoisuus pienenee.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -viitelääkevalmisteen käytöstä essentiaalisen verenpaineen hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

### Muuta: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja ATR-salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja ATR-salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja ATR-salpaajia samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai ATR-salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

#### Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\,000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten ( $\sim 25\,000$  mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ( $\sim 100\,000$  mg) (ks. myös kohta 4.4).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Lineaarisuus

Amlodipiinilla, valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla on lineaarinen farmakokineetiikka.

### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kun amlodipiini/valsartaani/HCT -valmistetta annettiin normaaleille, terveille aikuisille suun kautta, amlodipiinin huippupitoisuus saavutettiin 6-8 tunnissa, valsartaanin huippupitoisuus 3 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 tunnissa. Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteen sisältämän amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeus ja -laajuus ovat samat kuin silloin, jos lääkeaineet annetaan erillisinä.

### Amlodipiini

#### Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64-80 %. Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

#### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrassa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

### Eliminaatio

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30-50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7-8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

### Valsartaani

#### Imeytyminen

Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa ( $C_{max}$ ) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

#### Jakautuminen

Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94-97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

#### Biotransformaatio

Valsartaani ei metaboloitu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

### Eliminaatio

Valsartaanilla on multiekspontiaalinen hajoamiskinetiikka ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h ja  $t_{1/2\beta}$  noin 9 h). Valsartaani eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

### Hydroklooritiatsidi

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ( $t_{max}$  noin 2 tuntia). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

#### Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70 - prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

#### Biotransformaatio

Hydroklooritiatsidi eliminoituu lähinnä muuttumattomana yhdisteenä.

### Eliminaatio

Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumulointuminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaistesteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

### Erikoisryhmät

#### Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

#### Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikkenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Iäkkäillä systeeminen altistus valsartaanille on hieman suurentunut nuoriin verrattuna, mutta tällä ei ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Koska nuoret ja iäkkäät sietävät kolmesta lääkaineesta koostuvan yhdistelmähoidon yhtä hyvin, normaaleja annostuksia suositellaan käytettäväksi (ks. kohta 4.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

Lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat voivat siksi saada tavanomaisen aloitusannoksen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoiminta tai anuria tai jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohta 4.3).

#### Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60 %. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Valsartaanikomponentin vuoksi amlodipiini/valsartaani/HCT:n käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (katso kohdat 4.2 ja 4.3).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Amlodipiini/Valsartaani/Hydroklooritiatsidi

Amlodipiinilla, valsartaanilla, hydroklooritiatsidilla, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä, amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä sekä amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä useilla eläinlajeilla tehdyissä prekliinistä turvallisuutta selvittävissä erilaisissa tutkimuksissa ei todettu viitteitä systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta, joka vaikuttaisi haitallisesti amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteen kliiniseen käyttöön ihmisellä.

Amlodipiiniin, valsartaaniin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tutkittiin rotilla enintään 13 viikkoa kestäneissä prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa. Kuten osattiin odottaa, yhdistelmä aiheutti veren punasolumassan pienenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti ja retikulosyytit), seerumin ureapitoisuuden suurenemista, seerumin kreatiinipitoisuuden suurenemista, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista, munuaisten jukstaglomerulaarista (JG) hyperplasiaa ja rotan rauhasmahan fokaalista eroosiota. Kaikki nämä muutokset korjautuivat 4 viikon toipumisjakson jälkeen, ja kaikkien niiden katsottiin olevan korostuneita farmakologisia vaikutuksia.

Yhdistelmän amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta ei tutkittu, koska näiden pitkään markkinoilla olleiden valmisteiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ollut viitteitä. Amlodipiiniin, valsartaaniin ja hydroklooritiatsidin genotoksisuus ja karsinogeenisuus on kuitenkin tutkittu erikseen, eikä tällaisia vaikutuksia ole havaittu

### Amlodipiini

#### Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

#### Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8\* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

#### Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen\* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

\*perustuu potilaan painoon 50 kg

### Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat  $\text{mg}/\text{m}^2$  -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatyyppipitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m<sup>2</sup> -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin vertailukelpoisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan, mukaan lukien veren ureatyyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemiseen.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### *Tabletin ydin*

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Povidoni K30 (E1201)

Tärkkelys, esigelatinoitu

Krospovidoni (E1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (E468)

Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

##### *Kalvopäällyste*

Opadry ® valkoinen 03F28477, joka koostuu:

Hypromelloosi 2910 (E464)

Makrogoli 6000 (E1521)

Titaanidioksidi (E171)

#### Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

##### *Kalvopäällyste*

Opadry ® keltainen 03F82964, joka koostuu:

Hypromelloosi 2910 (E464)

Makrogoli 8000 (E1521)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

#### Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

##### *Kalvopäällyste*

Opadry ® keltainen 03F220032, joka koostuu:

Hypromelloosi 2910 (E464)

Makrogoli 8000 (E1521)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Rautaoksidi, musta (E172)

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Kalvopäällyste

Opadry ® keltainen 03F220048, joka koostuu:

Hypromelloosi 2910 (E464)

Makrogoli 4000 (E1521)

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Paraoranssi (E110)

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Stada 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Kalvopäällyste

Opadry ® keltainen 03F220048, joka koostuu:

Hypromelloosi 2910 (E464)

Makrogoli 4000 (E1521)

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Paraoranssi (E110)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

PVC/TE/PVdC/Al läpipainopakkaus.

Pakkaus koot: 28, 30, 60, 90, 98, 100, 105, 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg/160 mg/12,5 mg: 35602  
5 mg/160 mg/25 mg: 35603  
10 mg/160 mg/12,5 mg: 35604  
10 mg/160 mg/25 mg: 35605  
10 mg/320 mg/25 mg: 35606

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. tammikuuta 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.4.2020