

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/320 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/320 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Valkoinen, soikea (koko 15,1 mm x 7,1 mm), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”T23” ja toinen puoli on ilman merkintää.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Keltainen, soikea (koko 15,1 mm x 7,1 mm), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”T25” ja toinen puoli on ilman merkintää.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Vaaleankeltainen, soikea (koko 15,6 mm x 6,6 mm), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”C96” ja toinen puoli on ilman merkintää.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ruskeankeltainen, soikea (koko 15,6 mm x 6,6 mm), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”C97” ja toinen puoli on ilman merkintää.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/320 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ruskeankeltainen, soikea (koko 19,2 mm x 7,7 mm), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”T98” ja toinen puoli on ilman merkintää.

## 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

Suosittelut Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -annos on yksi tabletti vuorokaudessa, mieluiten aamuisin otettuna.

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

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteeseen suurin suositeltu annos on 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Valmisteeseen sisällyttämällä hydroklooritiatsidin vuoksi Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 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 sisällyttämällä valsartaanin vuoksi Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 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 Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteeseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiinikomponenttia tulee käyttää.

##### *Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti*

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg.

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

Iäkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska saatavilla oleva tieto tässä potilasryhmässä on rajoitettua. Kun sopivien

iäkkäiden verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiinikomponenttia tulee käyttää.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta pediatristen potilaiden (alle 18-vuotiaiden potilaiden) hoitoon essentiaalisessa hypertensiossa.

#### Antotapa

Suun kautta.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 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, dihydropyridiinijohdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja 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.
- Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireenia 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 varoitukset**

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 suurilla diureettiannoksilla saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoidon aloittamisen jälkeen. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Jos Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -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-yhdistelmällä tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 320 mg:n valsartaaniannoksen ja 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumpitoisuuteen lähes tasapainottivat toistensa vaikutuksen monilla potilailla. Muilla

potilailla 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 hänellä on aiemmin esiintynyt elektrolyyttihäiriöitä.

#### Valsartaani

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

#### Hydroklooritiatsidi

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 hydroklooritiatsidihoiton aikana kehittyy hypokalemia, Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtasapaino korjautuu ja on vakaa.

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atsotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien (mukaan lukien kalium) sekä kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien seuranta. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, anuriasta kärsivien tai dialyysihoitoa saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -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

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta tulisi käyttää varoen hypertension hoitoon potilailla, joilla on toispuolinen tai kummankin tai ainoan munuaisten munuaisvaltimon ahtauma, sillä veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuus saattavat kohota näillä potilailla.

#### Munuaissenssiirto

Toistaiseksi amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän turvallisesta käytöstä munuaissenssiirtopotilailla 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. Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia, joten Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion ei sovi tämän potilasryhmän hoitoon (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, yhteydessä. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä sitä tule aloittaa uudestaan.

### Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti/postinfarktioireyhtymä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estämisen seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia 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 keuhkoedeemasta, 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 Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -annosta, 10 mg/320 mg/25 mg, käytettäessä, koska näiden potilasryhmien hoidosta on vähän tietoa.

### Aortta- ja mitraaliläppästennoosi

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkkeitä käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on mitraalistennoosia 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 tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa 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 näiden potilaiden reniini-angiotensiinijärjestelmä ei ole aktivoitunut. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -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 Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 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. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion on vasta-aiheinen potilailla, joilla on hyperkalsemia ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoito tulee keskeyttää, jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

### Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -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.

### Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilailla on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilailla on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytöistä (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-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

### Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin lääkähoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeen käytön 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 kehittymisessä.

## 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 (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Iäkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seuranta, etenkin suurimmalla Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska saatavilla oleva tieto tässä potilasryhmässä on rajoitettua.

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

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, ATR:n 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:n salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilailla, joilla on diabeettinen nefropatia.

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

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmällä ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Siksi tässä kohdassa esitetään yhteisvaikutustiedot vain yksittäisistä vaikuttavista aineista.

On kuitenkin tärkeää huomioida, että Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion saattaa voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

## Samanaikaista käyttöä ei suositella

<b>Amlodipin/ Valsartan/ Hydrochlorothiazide Orion -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 -reseptorin salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, tai tiatsidien kanssa. Koska tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa käytettäessä Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta. 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	Jos kaliumarvoihin vaikuttava lääke katsotaan välttämättömäksi valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen tiheää seuranta suositellaan.

	kaliumarvoja	
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

<b>Amlodipin/ Valsartan/ Hydrochlo- rothiazide Orion -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine</b>	<b>Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutus</b>
Amlodipiini	<i>CYP3A4:n estäjät</i> (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri)	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasain estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialistuksen 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:n kanssa johti 77 % suurempaan simvastatiinialistukseen verrattuna pelkkään simvastatiinihoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.
	<i>Dantroleeni</i> ( <i>infuusio</i> )	Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammioväriä ja kardiovaskulaarisia 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 hydroklooriatsidi	<i>Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-</i>	Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooriatsidin verenpainetta alentavaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Lisäksi Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -tablettien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi suositellaan munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa samoin



	<i>estäjät), asetyyლისალისი- happo (&gt; 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet</i>	kuin potilaan riittävää nesteytystä.
Valsartaani	<i>Sisäänottokuljettaja- proteiinin (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettaja- proteiinin (ritonaviiri) estäjät</i>	Ihmisen maksakudoksella tehty <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 effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.
Hydrokloori- tiatsidi	<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 ruuansulatuskanavan 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 maitohappoasidoosin riskin.
	<i>Beetasalpaajat ja diatsoksidi</i>	Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. 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 hypokalemiatai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.
	<i>Jodipitoiset varjoaineet</i>	Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteiden 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 terapeutin vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi

	annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4–6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.
<i>Seerumin kaliumpitoisuuden vaikuttavat lääkeaineet</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 amlodipiini/va lsartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän kanssa.
<i>Seerumin natriumpitoisuuden vaikuttavat lääkeaineet</i>	Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä esim. antidepressanttien, antipsykoottien, antiemepististen aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
<i>Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa</i>	Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien 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. guanetidiinin, metyyli­dopan, beetasalpaajien, vasodilaattoreiden, kalsiumkanavan salpaajien, ACE:n estäjien, ATR:n 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 D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

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

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR:n salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (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 tai 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 viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei 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 käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin 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.

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 toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana 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 ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä.

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

#### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Yhdistelmän vaikuttavista aineista olevaan tietoon perustuen Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen 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.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä. Vaihtoehtoista lääkitystä, jolla on paremmin vahvistettu turvallisuusprofiili, suositellaan käytettäväksi imetyksen aikana, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai ennenaikaisesti syntynyt lapsi.

#### Hedelmällisyys

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteella ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

#### Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen ( $\text{mg/m}^2$ ) 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**

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta käyttävien potilaiden on ajettaessa tai koneita käytettäessä otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

Amlodipiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa esitetty Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu yhdistelmällä tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ja sen erillisten aineosien, amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin, turvallisuustietoihin.

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän turvallisuutta on arvioitu lääkeaineiden enimmäisannoksilla 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 aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutusten vuoksi amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoidon 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 kliinisessä tutkimuksessa amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän 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 yhdistelmää amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi 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:n mukainen elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys			
		Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi	Amlodipiini	Valsartaani	Hydroklooritiatsidi
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä	--	--	--	Tuntematon
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi, luuydinlama	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiinipitoisuuden 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
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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	--	--	--	Harvinainen

	heikkeneminen				
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Unettomuus/unihäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--	--
	Sekavuus	--	Harvinainen	--	--
Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--	--
	Heitehuimaus	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Asentohuimaus, rasisuimaus	Melko harvinainen	--	--	--
	Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Ekstrapyramidaalioireyhtymä	--	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 harvinainen	Yleinen	--	--
	Pyörtyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Vapina	--	Melko harvinainen	--	--
	Hypestesia	--	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	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen

	eteisvärinä)				
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--	--
	Hypotensio	Yleinen	Melko harvinainen	--	
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Laskimotulehdus, laskimotukko-tulehdus	Melko harvinainen	--	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
Hengityselimet, 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 harvinainen	--	--	--
Ruuansulatuselimestö	Epämiellyttävä 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 liikakasvu	--	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 bilirubiinipitoisuuden	--	Hyvin harvinainen **	Tuntematon	--

	suureneminen				
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia	--	Melko harvinainen	--	--
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Rakkulaihottuma	--	--	Tuntematon	--
	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihossa, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen	--	--	--	Hyvin harvinainen
	<i>Erythema multiforme</i>	--	Hyvin harvinainen	--	Tuntematon
	Eksanteema	--	Melko harvinainen	--	--
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Valoyliherkkyyss-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
	Eksfoliativinen 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
	Lihasjeikkous	Melko	--	--	



		harvinainen			
	Lihassärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Raajojen kipu	Melko harvinainen	--	--	--
	Nilkkojen turvotus	--	Yleinen	--	--
Munuaiset ja virtsatiet	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	Tuntematon	--
	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 ureatypipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Glukoosivirtsaus	--	--	--	Harvinainen
	Veren	Melko	--	--	--

	kaliumpitoisuuden pieneneminen	harvinainen			
	Veren kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon	--
	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 kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen 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, kuten kuolemaan johtava sokki.

### Hoito

#### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen 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 aktiivihien 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 voimistaa samanaikaisesti käytettyihin digitalisglykosideihin 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 –reseptorin salpaajat, muut yhdistelmät, ATC-koodi: C09DX01.

#### Vaikutusmekanismi

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -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-yhdistelmää tutkittiin hypertensiivisillä potilailla kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa. Yhteensä 2 271 kohtalaista tai vaikeaa verenpainetautiä 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 pienemmällä annoksilla, ja annos titrattiin varsinaiseen hoitoannokseen viikkoon 2 mennessä.

Viikolla 8 todettiin systolisen/diastolisen verenpaineen alentuneen keskimäärin 39,7/24,7 mmHg kolmesta lääkeaineesta koostuvalla yhdistelmähoidolla, 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 kolmesta lääkeaineesta koostuvalla yhdistelmähoidolla 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 amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän suurimpia annoksia oli käytetty kahden viikon ajan. Potilaista tilastollisesti suurempi osa sai verenpaineen hallintaan (< 140/90 mmHg) amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoidolla (71 %) verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon (45–54 %) (p < 0,0001).

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

## Amlodipiini

### Vaikutusmekanismi

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteeseen 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.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset 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 terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeeseen toimintoja eikä eteis-kammiojohtumista. Kliinissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa *angina pectoris*- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia rasisurintakipua, 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-vuotiasta 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 merkittävää 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 salpaaja. Se salpaa selektiivisesti alatyypin AT<sub>1</sub>-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 yli 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 distaaliossa kiemuratiehyessä. Munuaiskuorella on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaaliossa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä Na<sup>+</sup>:n Cl<sup>-</sup>:n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla Cl<sup>-</sup>-sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismiin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suurena määränä) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee.

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 (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän käytöstä essentiaaliseen verenpaineeseen kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

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

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:n 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:n salpaajiin ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja ATR:n 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:n 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.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Lineaarisuus

Amlodipiinilla, valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kun Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta annetaan suun kautta, amlodipiinin huippupitoisuus saavutetaan 6–8 tunnissa, valsartaanin huippupitoisuus 3 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 tunnissa. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen sisältämän amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeus ja -laajuus ovat samat kuin silloin, jos lääkkeet 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 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

#### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa 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 metaboloidu 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. Verenkierrassa 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 kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

## Erityisryhmät

### Pediatriset potilaat (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 lääkeaineesta 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. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea 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 Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen 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, yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani sekä yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi useilla eläinlajeilla tehdyissä prekliinistä turvallisuutta selvittävässä erilaisissa tutkimuksissa ei todettu viitteitä systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta, joka vaikuttaisi haitallisesti kolmesta lääkeaineesta koostuvan yhdistelmän kliiniseen käyttöön ihmisellä.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi-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 kreatiniinipitoisuuden 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. Amlodipiinin, valsartaanin 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 annokseen (mg/kg), todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien 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 konventionaalisten 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 hemodynaamikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatyypipitoisuus, urosten munuaistubulusten hyperplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat  $\text{mg}/\text{m}^2$ -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 ureatyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemiseen.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaklomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin

marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Selluloosa, mikrokiteinen

Krospovidoni

Magnesiumstearaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi

Makrogoli 4000

Talkki

Titaanidioksidi (E171) (vain 5 mg/160 mg/12,5 mg, 5 mg/160 mg/25 mg, 10 mg/160 mg/12,5 mg)

Rautaoksidi, keltainen (E172) (vain 5 mg/160 mg/25 mg, 10 mg/160 mg/12,5 mg,

10 mg/160 mg/25 mg, 10 mg/320 mg/25 mg)

Rautaoksidi, punainen (E172) (vain 10 mg/160 mg/12,5 mg)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

OPA/Alu/PVC-alumiinilämpä inopakkaus. Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg/160 mg/12,5 mg: 36159

5 mg/160 mg/25 mg: 36160

10 mg/160 mg/12,5 mg: 36161  
10 mg/160 mg/25 mg: 36162  
10 mg/320 mg/25 mg: 36163

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.3.2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.4.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
En filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan, och 12,5 mg hydroklortiazid.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
En filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
En filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
En filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
En filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
Vita, ovala (storlek 15,1 mm x 7,1 mm), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med ”T23” på ena sidan och släta på andra sidan.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
Gula, ovala (storlek 15,1 mm x 7,1 mm), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med ”T25” på ena sidan och släta på andra sidan.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
Ljusgula, ovala (storlek 15,6 mm x 6,6 mm), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med ”C96” på ena sidan och släta på andra sidan.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
Brungula, ovala (storlek 15,6 mm x 6,6 mm), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med ”C97” på ena sidan och släta på andra sidan.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
Brungula, ovala (storlek 19,2 mm x 7,7 mm), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med ”T98”  
på ena sidan och släta på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni, som substitutionsbehandling, hos vuxna patienter vars blodtryck adekvat kontrolleras med en kombination av amlodipin, valsartan och hydroklortiazid (HCT), tagna antingen som enskilda komponenter eller som en enskild komponent och en fast kombination av två komponenter.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion är en tablett dagligen, som tas helst på morgonen.

Före byte till Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion bör patienter kontrolleras på stabila doser av delkomponenterna som tas samtidigt. Dosen av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion bör baseras på doserna av de enskilda beståndsdelarna i kombinationen vid tidpunkten för byte.

Den högsta rekommenderade dosen Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion är 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt njurfunktion*

Beroende på innehållet av hydroklortiazid är Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion kontraindicerat för användning hos patienter med anuri (se avsnitt 4.3) och hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Beroende på innehållet av valsartan är Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas skall dosen valsartan inte överstiga 80 mg och därför är inte Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion lämpligt för denna patientgrupp (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Någon dosrekommendation med amlodipin för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. När man växlar hypertoni-patienter (se avsnitt 4.1) med nedsatt leverfunktion till Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion, ska den lägsta tillgängliga amlodipin dosen av fasta kombinationen användas.

##### *Hjärtsvikt och kranskärslsjukdom*

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion, särskilt vid den maximala dosen, hos patienter med hjärtsvikt och kranskärslsjukdom. Försiktighet rekommenderas hos patienter med hjärtsvikt och kranskärslsjukdom, särskilt vid den maximala dosen av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion, 10 mg/320 mg/25 mg.

##### *Äldre (≥ 65 år)*

Försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas hos äldre patienter, särskilt vid den maximala dosen av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion, 10 mg/320 mg/25 mg, eftersom tillgängliga data i denna patientpopulation är begränsade. När man

växlar äldre hypertoni-patienter (se avsnitt 4.1) till Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion, ska den lägsta tillgängliga amlodipin dosen av fasta kombinationen användas.

#### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion i den pediatrika populationen (patienter under 18 års ålder) vid indikationen essentiell hypertoni.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion kan tas med eller utan mat.

Tabletterna bör sväljas hela med lite vatten, vid samma tidpunkt på dagen och helst på morgonen.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot andra sulfonamidderivat, mot dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne, som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller gallstas.
- Gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anuri och patienter som genomgår dialys.
- Samtidig användning av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Behandlingsresistent hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symtomatisk hyperurikemi.
- Svår hypotoni.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati och höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

#### Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Överdriven hypotoni, inklusive ortostatisk hypotension, sågs hos 1,7 % av patienterna som behandlades med den högsta dosen av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid (10 mg/320 mg/25 mg) jämfört med 1,8 % för patienter med valsartan/hydroklortiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % av patienter med amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) och 0,2 % av patienter med hydroklortiazid/amlodipin (25 mg/10 mg) i en kontrollerad studie på patienter med måttlig till svår okomplicerad hypertoni.

Hos patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter, t.ex. de som får höga doser diuretika, kan symtomatisk hypotoni uppträda efter påbörjad behandling med Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion bör endast användas efter korrigerad för eventuell, redan befintlig natrium-och/eller vätskebrist.

Om kraftig hypotoni inträffar med Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion skall patienten placeras i ryggläge och om nödvändigt ges intravenös infusion av vanlig saltlösning. Behandlingen kan fortsätta så snart blodtrycket stabiliserats.

#### Elektrolytförändringar i serum

##### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

I den kontrollerade studien av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid kombinationen, balanserade de motverkande effekterna av valsartan 320 mg och hydroklortiazid 25 mg varandra ungefär på serumkalium hos många patienter. Hos andra patienter kan den ena eller den andra effekten vara dominerande. Periodiska bestämningar av serumelektrolyter för att upptäcka eventuell elektrolytobalans bör utföras med lämpliga mellanrum.

Regelbunden bestämning av serumelektrolyter och särskilt kalium, bör utföras med lämpliga mellanrum för att upptäcka eventuell elektrolytobalans, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer såsom nedsatt njurfunktion, behandling med andra läkemedel eller anamnes på tidigare elektrolytobalans.

#### Valsartan

Samtidig medicinering med kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika, saltersättningar innehållande kalium eller andra medel som kan höja kaliumnivåerna (heparin etc.) rekommenderas inte. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

#### Hydroklortiazid

Behandling med Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion bör endast påbörjas efter korrigerande för hypokalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion avbrytas tills kaliumbalansens korrigerande är stabil.

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigerande av tidigare hyponatremi. Vid allvarig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremin.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

#### Nedsatt njurfunktion

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion används hos patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbunden övervakning av serumelektrolyter (inklusive kalium), kreatinin- och urinsyrnivån i serum. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, anuri eller som genomgår dialys (se avsnitt 4.3).

Ingen dosjustering av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion är nödvändig till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Njurartärstenos

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion bör användas med försiktighet för att behandla hypertoni på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenosis vid en kvarvarande njure eftersom urea i blodet och serumkreatinin kan öka hos dessa patienter.

#### Njurtransplantation

Det finns ännu ingen erfarenhet avseende säkerheten hos amlodipin/valsartan/hydroklortiazid kombinationen hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

#### Nedsatt leverfunktion

Valsartan elimineras till största delen oförändrat via gallan. Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas, är den högsta rekommenderade dosen av valsartan 80 mg och därför är inte Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion lämpligt för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

### Angioödem

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämbanden, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga, har rapporterats hos patienter behandlade med valsartan. Några av dessa patienter hade tidigare upplevt angioödem med andra läkemedel, inklusive ACE-hämmare. Behandling med Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion bör avbrytas omedelbart hos patienter som utvecklar angioödem och ska inte ges på nytt.

### Hjärtsvikt och kranskärslsjukdom/genomgången hjärtinfarkt

Som en följd av hämningen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter. Hos patienter med svår hjärtsvikt, vars njurfunktion kan vara beroende av aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorantagonister orsakat oliguri och/eller progressiv azotemi samt (i sällsynta fall) akut njursvikt och/eller dödsfall. Liknande utfall har rapporterats med valsartan. Utvärdering av patienter med hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion.

I en placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med NYHA (New York Heart Association Classification) hjärtsvikt klass III och IV av icke-ischemisk etiologi rapporterades ökad förekomst av lungödem med amlodipin, trots att det inte var någon väsentlig skillnad i förekomsten av förvärrad hjärtsvikt, jämfört med placebo.

Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med hjärtsvikt och kranskärslsjukdom, särskilt vid den maximala dosen av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion, 10 mg/320 mg/25 mg, eftersom tillgängliga data i dessa patientgrupper är begränsad.

### Aorta- och mitralisstenos

Som vid alla andra kärilvidgande medel skall särskild försiktighet iaktas hos patienter med mitralisstenos eller betydande aortastenosen som inte är höggradig.

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism bör ej behandlas med angiotensin II-antagonisten valsartan, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktiverat. Därför rekommenderas inte Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion i denna population.

### Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

### Andra metabola störningar

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas.

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyregerikt hos känsliga patienter.



Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerings av en på förhand existerande hyperkalcemi.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion ska sättas ut om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

#### Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

#### Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) (basalcellscancer [BCC] och skivepitelcancer [SCC]) vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

#### Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedelsbehandlingen så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

#### Allmänt

Försiktighet ska iaktas hos patienter som tidigare har visat överkänslighet mot andra angiotensin II-antagonister. Patienter med allergi och astma har större sannolikhet att få överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid.

#### Äldre (≥ 65 år)

Försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas hos äldre patienter, särskilt vid den maximala dosen av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion, 10 mg/320 mg/25 mg, eftersom tillgängliga data i denna patientpopulation är begränsade.

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalcemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion,

elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnephropati.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier mellan läkemedel har utförts med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid kombinationen. Det innebär att bara information om läkemedelsinteraktioner, som är kända för de enskilda aktiva substanserna finns i detta avsnitt.

Det är dock viktigt att beakta att Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

Samtidig användning rekommenderas inte

<b>Enskild komponent i Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion</b>	<b>Kända interaktioner med följande medel</b>	<b>Effekt av interaktioner med andra läkemedel</b>
Valsartan och hydroklortiazid	Litium	Reversibla ökning av litiumkoncentrationerna i serum samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, inklusive valsartan eller tiazider. Eftersom njurclearance av litium reduceras av tiazider kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare med Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion. Därför rekommenderas noggrann kontroll av litiumnivåerna i serum vid samtidig användning.
Valsartan	Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium och andra substanser som kan öka kaliumnivåerna	Om ett läkemedel som påverkar kaliumnivåerna anses nödvändigt i kombination med valsartan är frekvent kontroll av kaliumnivåerna i plasma tillrådlig.
Amlodipin	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

<b>Enskild komponent i Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion</b>	<b>Kända interaktioner med följande medel</b>	<b>Effekt av interaktioner med andra läkemedel</b>
Amlodipin	<i>CYP3A4</i> -hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol och	Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga <i>CYP3A4</i> -hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erythromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökning i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa

	ritonavir)	farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.
	<i>CYP3A4-inducerare</i> (antikonvulsiva [t. ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin och <i>Hypericum perforatum</i> [Johannesört])	Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipine variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> ).
	<i>Simvastatin</i>	Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.
	<i>Dantrolen (infusion)</i>	Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister såsom amlodipine till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.
Valsartan och hydroklortiazid	<i>Icke-steroida anti-inflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra (&gt; 3 g/dag) och ickeselektiva NSAID-medel</i>	NSAID-medel kan minska den blodtryckssänkande effekten av både angiotensin II-antagonister och hydroklortiazid när de ges samtidigt. Samtidig användning av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion och NSAID-medel kan även leda till en förvärrad njurfunktion och ökade serumkaliumnivåer. Vid inledningen av sådan behandling rekommenderas därför kontroll av njurfunktionen, liksom adekvat hydrering av patienten.
Valsartan	<i>Hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir)</i>	Resultaten av en undersökning in vitro med human levervävnad indikerar att valsartan är ett substrat för transportproteinet OATP1B1 för upptag i levern och för transportproteinet MRP2 för hepatiskt utflöde. Samtidig administrering av hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir) kan öka den systemiska exponeringen för valsartan.
Hydroklortiazid	<i>Alkohol, barbiturate eller narkotika</i>	Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effect (t.ex. genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiella ortostatisk hypotoni.
	<i>Amantadin</i>	Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.
	<i>Antikolinerga medel och andra</i>	Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t.ex. atropin, biperiden), förmodligen

<i>Läkemedel som påverkar gastrisk motilitet</i>	beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.
<i>Diabetesmedel (t.ex. insulin och perorala antidiabetika) – Metformin</i>	Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig.  Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.
<i>Betareceptorblockerare och diazoxid</i>	Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.
<i>Ciklosporin</i>	Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och komplikationer av gikttyp.
<i>Cytotoxiska medel</i>	Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat) och potentiära deras myelosuppressiva effekt.
<i>Digitalis-glykosider</i>	Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemia kan uppträda som biverkningar och öka risken för digitalisinducerade hjärtarytmier.
<i>Jodkontrastmedel</i>	Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.
<i>Jonbytarhartser (Resiner)</i>	Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4–6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.
<i>Läkemedel som påverkar nivån av serumkalium</i>	Den hypokalemiska effekten av hydroklortiazid kan ökas av samtidig administrering av kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropiskt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat eller antiarytmika. Om dessa läkemedel förskrivs tillsammans med kombinationen amlodipin-valsartanhydroklortiazid rekommenderas övervakning av kaliumnivåerna i plasma.
<i>Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium</i>	Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iaktas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.
<i>Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes</i>	På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.
<i>Läkemedel för behandling av gikt (probenecid, sulfapyrazon och allopurinol)</i>	Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.
<i>Metyldopa</i>	Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och

	metyldopa.
<i>Icke-depolariserande muskel-avslappande medel (t.ex. tubokurarin)</i>	Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av kurarederivat.
<i>Andra blodtrycks-sänkande läkemedel</i>	Tiazider förstärker den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel (t.ex. guanetidin, metyldopa, betablockerare, vasodilaterare, kalciumflödeshämmare, ACE-hämmare, ARB och direkta reninhämmare [DRI]).
<i>Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin, men den kliniska betydelsen av denna effekt är inte tillräcklig för att förhindra deras användning.
<i>Vitamin D och kalciumsalter</i>	Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiära ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t.ex. vid hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubular reabsorption av kalcium.

#### Dubbel blockad av RAAS med angiotensin II-antagonister, ACE-hämmare eller aliskiren

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

#### Amlodipin

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts.

Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

#### Valsartan

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

#### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Det finns ingen erfarenhet av användning av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion hos gravida kvinnor. Baserat på befintliga data med komponenterna, rekommenderas inte användning av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion under första trimestern och är kontraindicerat under andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Det finns ingen information angående användning av valsartan under amning. Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion under amning rekommenderas inte. Om Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

#### Fertilitet

Inga kliniska studier på fertilitet har utförts med Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion.

#### Valsartan

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honråttor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

#### Amlodipin

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienter som tar Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion och framför fordon eller använder maskiner skall ta hänsyn till att yrsel eller trötthet kan uppträda emellanåt.

Amlodipin kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

## 4.8 Biverkningar

Säkerhetsprofilen av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid Orion presenterad nedan, bygger på kliniska studier genomförda med kombinationen och den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna amlodipin, valsartan och hydroklortiazid.

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos amlodipin/valsartan/hydroklortiazid kombinationen har utvärderats på högsta dos på 10 mg/320 mg/25 mg i en kontrollerad, kortvarig (8 veckor), klinisk studie med 2 271 patienter, där 582 av dem fått valsartan i kombination med amlodipin och hydroklortiazid. Biverkningarna var i allmänhet lindriga och av övergående karaktär och endast sällan behövdes utsättande av behandlingen. I denna aktivt kontrollerade kliniska studie, var de vanligaste orsakerna till utsättande av behandling med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid kombinationen, yrsel och hypotension (0,7 %).

I den kontrollerade, kliniska 8-veckorsstudien observerades inga signifikanta nya eller oväntade biverkningar med trippelterapi jämfört med de kända effekterna av komponenterna i monoterapi eller dubbelterapi.

I den kontrollerade kliniska 8-veckorsstudien, var de förändringar i laboratorievärden som observerats med kombinationen av amlodipin, valsartan och hydroklortiazid mindre och överensstämmer med den farmakologiska verkningsmekanismen för de enskilda substanserna. Förekomsten av valsartan i trippelkombinationen försvagade den hypokalemiska effekten av hydroklortiazid.

### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, som anges med MedDRA organsystemklassificering och frekvens, beträffande amlodipin/valsartan/hydroklortiazid kombinationen och amlodipin, valsartan och hydroklortiazid individuellt. Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystemklassificering	Biverkningar	Frekvens			
		Amlodipin/ valsartan/ hydroklortiazid	Amlodipin	Valsartan	Hydroklortiazid
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer	--	--	--	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Agranulocytos, benmärgssvikt	--	--	--	Mycket sällsynta
	Minskat hemoglobin och hematokrit	--	--	Ingen känd frekvens	--
	Hemolytisk anemi	--	--	--	Mycket sällsynta
	Leukopeni	--	Mycket sällsynta	--	Mycket sällsynta
	Neutropeni	--	--	Ingen känd frekvens	--
	Trombocytopeni, ibland med purpura	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	Sällsynta
	Aplastisk anemi	--	--	--	Ingen känd frekvens

Immunsystemet	Overkänslighet	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Anorexi	Mindre vanliga	--	--	--
	Hyperkalcemi	Mindre vanliga	--	--	Sällsynta
	Hyperglykemi	--	Mycket sällsynta	--	Sällsynta
	Hyperlipidemi	Mindre vanliga	--	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanliga	--	--	Vanliga
	Hypokloremisk alkalos	--	--	--	Mycket sällsynta
	Hypokalemi	Vanliga	--	--	Mycket vanliga
	Hypomagnesemi	--	--	--	Vanliga
	Hyponatremi	Mindre vanliga	--	--	Vanliga
	Försämring av metabolt diabetestillstånd	--	--	--	Sällsynta
Psykiska störningar	Depression	--	Mindre vanliga	--	Sällsynta
	Sömlöshet/sömnstörningar	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Sällsynta
	Humörförändringar	--	Mindre vanliga	--	
	Förvirring	--	Sällsynta	--	--
Centrala och perifera nervsystemet	Onormal koordination	Mindre vanliga	--	--	--
	Yrsel	Vanliga	Vanliga	--	Sällsynta
	Postural yrsel, exertionell yrsel	Mindre vanliga	--	--	--
	Smakförändringar	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Extrapiramidala syndrom	--	Ingen känd frekvens	--	--
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	--	Sällsynta
	Hypertoni	--	Mycket sällsynta	--	--
	Letargi	Mindre vanliga	--	--	--
	Parestesier	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Sällsynta
	Perifer neuropati, neuropati	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	--	--
	Somnolens	Mindre vanliga	Vanliga	--	--
	Synkope	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
Tremor	--	Mindre vanliga	--	--	



	Hypoestesi	--	Mindre vanliga	--	--
Ögon	Akut trångvinkelglaukom	--	--	--	Ingen känd frekvens
	Choroidal effusion	--	--	--	Ingen känd frekvens
	Synstörning	--	Mindre vanliga	--	--
	Synnedläggning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Sällsynta
Öron och balansorgan	Tinnitus	--	Mindre vanliga	--	--
	Vertigo	Mindre vanliga	--	Mindre vanliga	--
Hjärtat	Hjärtklappning	--	Vanliga	--	--
	Takykardi	Mindre vanliga	--	--	--
	Arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer)	--	Mycket sällsynta	--	Sällsynta
	Hjärtinfarkt	--	Mycket sällsynta	--	--
Blodkärl	Rodnad	--	Vanliga	--	--
	Hypotoni	Vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Ortostatisk hypotoni	Mindre vanliga	--	--	Vanliga
	Flebit, tromboflebit	Mindre vanliga	--	--	--
	Vaskulit	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	--
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	--
	Dyspne	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Andnödssyndrom, lungödem, pneumonit	--	--	--	Mycket sällsynta
	Rinit	--	Mindre vanliga	--	--
	Halsirritation	Mindre vanliga	--	--	--
Magtarmkanalen	Magbesvär, övre buksmärta	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
	Dålig andedräkt	Mindre vanliga	--	--	--
	Förändrade tarmvanor	--	Mindre vanliga	--	--
	Förstoppning	--	--	--	Sällsynta
	Minskad aptit	--	--	--	Vanliga

	Diarré	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Sällsynta
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Dyspepsi	Vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Gastrit	--	Mycket sällsynta	--	--
	Gingivalhyperplasi	--	Mycket sällsynta	--	--
	Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	--	Vanliga
	Pankreatit	--	Mycket sällsynta	--	Mycket sällsynta
	Kräkning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Vanliga
Lever och gallvägar	Onormalt leverfunktionstest, inkluderande förhöjt blodbilirubin	--	Mycket sällsynta**	Ingen känd frekvens	--
	Hepatit	--	Mycket sällsynta	--	--
	Intrahepatisk kolestas, gulsot	--	Mycket sällsynta	--	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	--	Mindre vanliga	--	
	Angioneurotiskt ödem	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	--
	Bullös dermatit	--	--	Ingen känd frekvens	--
	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus	--	--	--	Mycket sällsynta
	<i>Erythema multiforme</i>	--	Mycket sällsynta	--	Ingen känd frekvens
	Exantem	--	Mindre vanliga	--	--
	Hyperhidros	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Fotosensitivitetsreaktion*	--	Mycket sällsynta	--	Sällsynta
	Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	--
	Purpura	--	Mindre vanliga	--	Sällsynta
	Utslag	--	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Vanliga
	Missfärgning av huden	--	Mindre vanliga	--	--
	Urtikaria och andra former av hudutslag	--	Mycket sällsynta	--	Vanliga

	Nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys	--	Ingen känd frekvens	--	Mycket sällsynta
	Exfoliativ dermati	--	Mycket sällsynta	--	--
	Stevens-Johnson syndrom	--	Mycket sällsynta	--	--
	Quincke-ödem	--	Mycket sällsynta	--	--
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Artralgi	--	Mindre vanliga	--	--
	Ryggsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Svullna leder	Mindre vanliga	--	--	--
	Muskelkramp	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Ingen känd frekvens
	Muskelsvaghet	Mindre vanliga	--	--	--
	Myalgi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	--
	Smärta i extremiteter	Mindre vanliga	--	--	--
	Ankelsvullnad	--	Vanliga	--	--
Njurar och urinvägar	Förhöjt blodkreatinin	Mindre vanliga	--	Ingen känd frekvens	--
	Urineringsstörningar	--	Mindre vanliga		
	Nokturi	--	Mindre vanliga	--	--
	Pollakisuri	Vanliga	Mindre vanliga		
	Nedsatt njurfunktion	--	--	--	Ingen känd frekvens
	Akut njursvikt	Mindre vanliga	--	--	Ingen känd frekvens
	Njursvikt och nedsatt njurfunktion	--	--	Ingen känd frekvens	Sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Vanliga
	Gynekomasti	--	Mindre vanliga	--	--
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Abasi, gångstörningar	Mindre vanliga	--	--	--
	Asteni	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Ingen känd frekvens
	Obehag, sjukdomskänsla	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	--
	Icke kardiell bröstsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Ödem	Vanliga	Vanliga	--	--

	Smärta	--	Mindre vanliga	--	--
	Pyrexii (febertillstånd)	--	--	--	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Lipider ökade	--	--	--	Mycket vanliga
	Ureakväve i blod ökade	Mindre vanliga	--	--	--
	Urinsyra i blod ökade	Mindre vanliga	--	--	
	Glykosuri	--	--	--	Sällsynta
	Minskat blodkalium	Mindre vanliga	--	--	--
	Förhöjt blodkalium	--	--	Ingen känd frekvens	--
	Viktökning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Viktminskning	--	Mindre vanliga	--	--

\* Se avsnitt 4.4 Fotosensitivitet

\*\* Oftast i samband med kolestas

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Erfarenhet från överdosering med Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion saknas. Det främsta symtomet på överdosering med valsartan kan vara uttalad hypotoni med yrsel. Överdoser med amlodipin kan leda till omfattande perifer kärlvidgning och, eventuellt, reflex takyardi. Markant och eventuellt förlängd systemisk hypotoni inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

### Behandling

#### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion kräver aktiv kardiovaskulär support, inkluderande frekvent kontroll av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion. Kärlsammmandragande medel kan vara till hjälp vid återställande av vaskulär tonus och blodtryck, förutsatt att detta inte är kontraindicerat. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

### Amlodipin

Om intaget nyligen skett kan framkallande av kräkning eller ventrikelsköljning övervägas. Administrering av aktivt kol till friska frivilliga omedelbart eller upp till två timmar efter intaget av amlodipin har visat sig minska absorptionen av amlodipin väsentligt. Amlodipin torde inte kunna avlägsnas genom hemodialys.

### Valsartan

Valsartan torde inte kunna avlägsnas genom hemodialys.

### Hydroklortiazid

Överdoserings med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika. I vilken mån hydroklortiazid avlägsnas genom hemodialys har inte fastställts.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II receptorblockerare (ARBs), övriga kombinationer, ATC-kod: C09DX01.

#### Verkningsmekanism

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion kombinerar tre blodtryckssänkande substanser med kompletterande mekanismer för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni: Amlodipin tillhör kalciumantagonistklassen och valsartan angiotensin II-antagonistklassen av läkemedel och hydroklortiazid tillhör tiaziddiuretikaklassen av läkemedel. En kombination av dessa substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt.

#### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

##### Klinisk effekt och säkerhet

Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid kombinationen studerades i en dubbelblind, aktivt kontrollerad studie med hypertoni-patienter. Totalt fick 2 271 patienter med måttlig till svår hypertoni (medelvärdet av systoliskt/diastoliskt utgångsblodtryck var 170/107 mmHg) behandling med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg eller hydroklortiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Vid studiens inledning tilldelades patienterna lägre doser av deras kombinationsbehandling och titreras till sin fulla behandlingsdos under vecka 2.

Vid vecka 8 var den genomsnittliga minskningen av systoliskt/diastoliskt blodtryck 39,7/24,7 mmHg med trippelkombinationen, 32,0/19,7 mmHg med valsartan/hydroklortiazid, 33,5/21,5 mmHg med amlodipin/valsartan och 31,5/19,5 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid.

Trippelkombinationsbehandlingen var statistiskt överlägsen alla tre dubbelkombinationsbehandlingarna i minskning av diastoliskt och systoliskt blodtryck. Sänkningen av systoliskt/diastoliskt blodtryck med trippelkombinationen var 7,6/5,0 mmHg större än med valsartan/hydroklortiazid, 6,2/3,3 mmHg större än med amlodipin/valsartan och 8,2/5,3 mmHg större än med amlodipin/hydroklortiazid. En fullständig blodtryckssänkande effekt uppnåddes 2 veckor efter det att de stått på maximal dos av trippelkombinationen. Statistiskt större andel av patienterna uppnådde blodtryckskontroll (< 140/90 mmHg) med trippelkombinationen (71 %) jämfört med de tre dubbelkombinationsbehandlingarna (45–54 %) (p < 0,0001).

I en subgrupp av 283 patienter med fokus på ambulatorisk blodtrycksövervakning, observerades kliniskt och statistiskt överlägsen sänkning av systoliskt och diastoliskt 24-timmarsblodtryck med

trippekombinationen jämfört med valsartan/hydroklortiazid, valsartan/amlodipin och hydroklortiazid/amlodipin.

### Amlodipin

#### Verkningsmekanism

Amlodipinkomponenten i Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt kärlmuskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta kärlmuskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket.

#### Farmakodynamisk effekt

Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen. De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och glatt kärlmuskulatur är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på  $dp/dt$  eller på vänsterkammarens diastoliska sluttryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet på intakta djur och människa, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare på människa.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människa. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Amlodipin har studerats på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och angiografiskt dokumenterad koronarartärsjukdom.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärlssjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammarhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärslsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90–1,07),  $p = 0,65$ . Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett komponerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25–1,52)  $p < 0,001$ ). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89–1,02),  $p = 0,20$ .

### Valsartan

#### Verkningsmekanism

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II-receptorantagonist. Den verkar selektivt på receptorsubtypen AT1, som ansvarar för de kända effekterna av angiotensin II.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni reduceras blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

Efter peroral administrering av en engångsdos ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar och maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 4–6 timmar. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår i 24 timmar efter administreringen. Vid upprepad administrering uppnås maximal blodtryckssänkande effekt oavsett dos generellt inom 2–4 veckor.

### Hydroklortiazid

#### Verkningsmekanism

Tiaziddiuretika utövar främst sin effekt i njurens distala tubuli. En receptor med hög affinitet i njurbarken har visat sig vara det primära bindningsstället för tiaziddiuretikas aktivitet och hämning av NaCl-transporten i distala tubuli. Tiazider verkar genom hämning av  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -symportern, möjligen genom att konkurrera om  $\text{Cl}^-$ -bindningsstället, vilket i sin tur påverkar mekanismer för elektrolytreabsorptionen: direkt genom en ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär lika stor grad och indirekt genom den diuretiska verkan, som reducerar plasmavolymen. Konsekvensen blir en ökad reninaktivitet i plasma, ökad aldosteronsekretion och kaliumförlust i urinen samt reduktion av kaliumnivån i serum.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av hydroklortiazid ( $\geq 50\ 000$  mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ( $\sim 25\ 000$  mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ( $\sim 100\ 000$  mg) (se även avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för amlodipin/valsartan/hydroklortiazid kombinationen för alla grupper av den pediatrika populationen vid essentiell hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

### Övrigt: Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati (se avsnitt 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Linjäritet

Amlodipin, valsartan och hydroklortiazid uppvisar linjär farmakokinetik.

### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Efter oral administrering av Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin, valsartan och hydroklortiazid efter 6–8 timmar, 3 timmar respektive 2 timmar. Hastigheten och omfattningen av absorptionen av amlodipin, valsartan och hydroklortiazid från Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion är desamma som när de administreras som enskilda doseringsformer.

### Amlodipin

#### Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6–12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

#### Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. In vitro-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande läkemedel binds till plasmaproteiner.

#### Metabolism

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter.

#### Eliminering

Amlodipins elimination från plasma är bifasisk, med en terminal elimineringshalveringstid på 30–50 timmar. Plasmanivåerna vid steady-state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7–8 dagar. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av amlodipinmetaboliterna utsöndras i urin.

### Valsartan

#### Absorption

Efter peroral administrering av endast valsartan, uppnås maximala plasmakoncentrationer av valsartan inom 2-4 timmar. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 %. Intag av föda minskar exponeringen (uppmätt med AUC) för valsartan med cirka 40 % och den maximala



plasmakoncentrationen ( $C_{\max}$ ) med cirka 50 %, även om plasmakoncentrationerna av valsartan cirka 8 timmar efter doseringen är likartade för de patientgrupper som intog föda och för dem som var fastande. Denna minskning av AUC-värdet leder emellertid inte till kliniskt väsentlig minskning av den terapeutiska effekten och valsartan kan därför ges både med och utan föda.

#### Distribution

Valsartans distributionsvolym vid steady-state efter intravenös administrering är cirka 17 liter, vilket tyder på att valsartan inte distribueras i vävnaderna i stor omfattning. Valsartan binds kraftigt till serumproteiner (94–97 %), huvudsakligen serumalbumin.

#### Metabolism

Valsartan omvandlas inte i så stor utsträckning, eftersom endast cirka 20 % av dosen återvinns som metaboliter. En hydroximetabolit har identifierats i plasma i låga koncentrationer (mindre än 10 % av valsartans AUC-värde). Denna metabolit är farmakologiskt inaktiv.

#### Eliminering

Valsartan uppvisar multiexponentiell eliminationskinetik ( $t_{1/2\alpha} < 1$  timme och  $t_{1/2\beta}$  cirka 9 timmar). Valsartan elimineras främst i faeces (cirka 83 % av dosen) och urin (cirka 13 % av dosen), huvudsakligen i oförändrad form. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance cirka 2 l/timme och njurclearance 0,62 l/timme (cirka 30 % av totala clearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

#### Hydroklortiazid

##### Absorption

Absorptionen av hydroklortiazid efter en oral dos är snabb ( $t_{\max}$  ca 2 timmar). Den genomsnittliga AUC-ökningen är linjär och proportionell mot dosen i det terapeutiska området.

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

##### Distribution

Den apparenta distributionsvolymen är 4–8 l/kg. Hydroklortiazid binds till serumproteiner (40–70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras även i erythrocyter, cirka 3 gånger högre än i plasma.

##### Metabolism

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form.

##### Eliminering

Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

#### Speciella patientgrupper

##### Barn (yngre än 18 år)

Det finns inga farmakokinetiska data från behandling av barn.

##### Äldre ( $\geq 65$ år)

Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos unga och äldre patienter. Hos äldre patienter tenderar amlodipins clearance att avta, vilket medför ökade värden för ytan under kurvan (AUC) och elimineringshalveringstiden. Systemiskt AUC i medeltal för valsartan är 70 % högre hos äldre än hos yngre. Därför krävs försiktighet vid dosökning.

Systemisk exponering för valsartan är något högre hos äldre jämfört med yngre, men detta har inte visats ha någon klinisk betydelse.

Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner.

Eftersom de tre komponenterna är lika vältolererade hos yngre och äldre patienter, rekommenderas normala doser (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion. Som kan förväntas för en substans vars njurclearance endast uppgår till 30 % av totala plasmaclearance, har ingen korrelation observerats mellan njurfunktion och systemisk exponering för valsartan.

Patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion kan därför ta den vanliga inledande dosen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats. Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, anuri eller som genomgår dialys (se avsnitt 4.3).

#### Nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har minskat clearance av amlodipin, med åtföljande ökning av AUC med 40–60 %. Hos patienter med lätt till måttlig, kronisk leversjukdom är exponeringen för valsartan, (uppmätt med AUC-värdena) i genomsnitt dubbelt så stor som hos friska frivilliga (anpassat efter ålder, kön och vikt). På grund av innehållet av valsartan är Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazide Orion kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

I ett flertal prekliniska säkerhetsstudier som genomförts i flera djurarter med amlodipin, valsartan, hydroklortiazid, valsartan/hydroklortiazid, amlodipin/valsartan och amlodipin/valsartan/hydroklortiazid fanns det inga tecken på systemisk eller organtoxicitet som negativt skulle påverka utvecklingen av trippelkombinationen för klinisk användning på människa.

Prekliniska säkerhetsstudier på upp till 13 veckor genomfördes med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos råttor. Kombinationen resulterade i förväntad minskning av röda blodkroppars massa (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit och retikulocyter), ökning av ureakväve i serum, ökning av serumkreatinin, ökning av serumkalium, juxtaglomerulär (JG) hyperplasi i njurarna och fokala erosioner i glandulärmagsäcken hos råttor. Alla dessa förändringar var reversibla efter en 4-veckors återhämtningsperiod och ansågs vara överdrivna farmakologiska effekter.

Kombinationen av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid har inte testats för genotoxicitet eller karcinogenicitet, eftersom det inte fanns några tecken på en interaktion mellan dessa substanser, som har funnits på marknaden under en lång tid. Men amlodipin, valsartan och hydroklortiazid har testats individuellt för genotoxicitet och karcinogenicitet med negativt resultat.

#### Amlodipin

##### Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

### Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råtta som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger\* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

### Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

\* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

### Valsartan

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råtta ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råtta, samt tecken på förändringar i njurhomedynamik (något förhöjd urea i blodet, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råtta (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

Jämförbara doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarigare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati med förhöjda värden för urea i blodet och kreatinin.

Hypertrofi i njurarnas juxtaglomerulära celler sågs hos båda arterna. Alla förändringar ansågs vara orsakade av valsartans farmakologiska effekt, som ger långvarig hypotension, särskilt hos marmosetter. Vid terapeutiska doser av valsartan hos människa, tycks hypertrofin av renala juxtaglomerulära celler sakna relevans.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Magnesiumstearat  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

#### *Hölje:*

Hypromellos

Makrogol 4000

Talk

Titandioxid (E171) (enbart 5 mg/160 mg/12,5 mg, 5 mg/160 mg/25 mg, 10 mg/160 mg/12,5 mg)

Gul järnoxid (E172) (enbart 5 mg/160 mg/25 mg, 10 mg/160 mg/12,5 mg, 10 mg/160 mg/25 mg, 10 mg/320 mg/25 mg)

Röd järnoxid (E172) (enbart 10 mg/160 mg/12,5 mg)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA/Alu/PVC-Aluminium blister. Förpackningsstorlekar: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg/160 mg/12,5 mg: 36159

5 mg/160 mg/25 mg: 36160

10 mg/160 mg/12,5 mg: 36161

10 mg/160 mg/25 mg: 36162

10 mg/320 mg/25 mg: 36163

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5.3.2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.4.2020