

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Hvit, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett preget med 'LLL' på én side og slett på den andre siden, med dimensjoner på ca. 15,3 mm x 6,2 mm.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Gul, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett preget med 'LLH' på én side og slett på den andre siden, med dimensjoner på ca. 15,3 mm x 6,2 mm.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter
Blekgul, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett preget med 'HLL' på én side og slett på den andre siden, med dimensjoner på ca. 15,3 mm x 6,2 mm.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Brungul, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett preget med 'HLH' på én side og slett på den andre siden, med dimensjoner på ca. 15,3 mm x 6,2 mm.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter
Brungul, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett preget med 'HHH' på én side og slett på den andre siden, med dimensjoner på ca. 19,1 mm x 8,3 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsbehandling hos voksne pasienter som er tilstrekkelig blodtrykkskontrollert med kombinasjonen amlodipin, valsartan og hydroklortiazid (HCTZ), tatt som enten tre enkeltmedikamenter eller som et dobbeltmedikament og et enkeltmedikament.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan er én tablett daglig som fortrinnsvis tas på morgenen.

Før bytte til Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan bør pasienter kontrolleres på faste doser av enkeltkomponentene tatt til samme tid. Dosen av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan bør baseres på dosene av de enkelte komponentene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte.

Høyeste anbefalte dose av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan er 10 mg/320 mg/25 mg.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri (se pkt. 4.3) og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

På grunn av valsartan-komponenten er Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Maksimal anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan, og derfor er ikke Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Anbefalt dosering av amlodipin hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastlagt. Ved bytte til Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan hos egnede hypertensive pasienter (se pkt. 4.1) med nedsatt leverfunksjon, bør den laveste tilgjengelige dosen av amlodipin-komponenten brukes.

Hjertesvikt og koronar hjertesykdom

Det er begrenset erfaring med bruk av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan, spesielt ved høyeste dose, hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom. Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan, 10 mg/320 mg/25 mg.

Eldre (65 år eller eldre)

Forsiktighet, inkludert hyppigere blodtryksmonitorering, er anbefalt hos eldre pasienter, spesielt ved høyeste dose av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan, 10 mg/320 mg/25 mg, fordi tilgjengelige data i denne pasientgruppen er begrenset.

Ved bytte til Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan hos egnede eldre hypertensive pasienter (se pkt. 4.1), bør den laveste tilgjengelige dosen av amlodipinkomponenten brukes.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan i den pediatriske populasjonen (pasienter under 18 år) ved indikasjonen essensiell hypertensjon.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan kan tas med eller uten mat.

Tablettene bør svelges hele med litt vann, til samme tid på dagen og fortrinnsvis om morgenen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre sulfonamidderivater, dihydropyridinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anuri og pasienter som får dialyse.
- Samtidig bruk av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan og legemidler som inneholder aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk).
- Venstre ventrikkels utløpsobstruksjon (f.eks. obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og høygradig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

I en kontrollert studie på pasienter med moderat til alvorlig ukomplisert hypertensjon, ble uttalt hypotensjon, inkludert ortostatisk hypotensjon, sett hos 1,7 % av pasientene behandlet med høyeste dose Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan (10 mg/320 mg/25 mg) sammenlignet med 1,8 % av pasientene som fikk valsartan/hydroklortiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg), og 0,2 % av pasientene som fikk hydroklortiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks. de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan bør kun brukes etter korrigering av allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel

Dersom uttalt hypotensjon forekommer med Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan, bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltløsning. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert.

Forandringer i serumelektrolytter

Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

I en kontrollert studie av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid var den motvirkende effekten på serumkalium av valsartan 320 mg og hydroklortiazid 25 mg, tilnærmet balansert av hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter, var den ene eller den andre effekten dominerende.

Regelmessige kontroller av serumelektrolytter bør utføres med passende intervaller, for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser.

Regelmessige kontroller av serumelektrolytter og spesielt kalium bør utføres med passende intervaller for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser, særlig hos pasienter med andre risikofaktorer som nedsatt nyrefunksjon, behandling med andre legemidler eller anamnese med tidligere elektrolyttforstyrrelser.

Valsartan

Samtidig bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin) anbefales ikke. Kaliumnivået bør kontrolleres ved behov.

Hydroklortiazid

Behandling med Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan bør ikke påbegynnes før hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi er korrigert. Tiaziddiuretika kan fremskynde nydebuterende hypokalemi eller forverre allerede tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salt-tapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Dersom hypokalemi utvikles under behandling med hydroklortiazid, bør Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan seponeres til stabil korreksjon av kaliumbalansen.

Tiaziddiuretika kan utløse nyoppstått hyponatremi og hypokloremisk alkalose eller forverre allerede tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert. Behandling med hydroklortiazid bør ikke påbegynnes før allerede tilstedeværende hyponatremi er korrigert. Dersom alvorlig eller rask utvikling av hyponatremi oppstår under behandling med Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan, bør behandlingen avbrytes inntil natriumnivået er normalisert.

Alle pasienter som behandles med tiaziddiuretika, bør overvåkes regelmessig med tanke på forstyrrelser i elektrolyttbalansen, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Nedsatt nyrefunksjon

Tiaziddiuretika kan utløse azotemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Når Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales regelmessig kontroll av serumelektrolytter (inkludert kalium), kreatinin og serumnivå av urinsyre. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anuri eller som får dialyse (se pkt. 4.3).

Dosejustering av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Nyrearteriestenose

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan bør brukes med forsiktighet ved behandling av hypertensjon hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre siden urinstoff og serumkreatinin kan øke hos slike pasienter.

Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Valsartan elimineres hovedsakelig i uforandret form via gallen. Halveringstiden av amlodipin forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt. Maksimal anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan, og derfor er ikke Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Angioødem

Angioødem, inkludert hevelse av strupehode og glottis, som forårsaker luftveisobstruksjon og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge, er rapportert hos pasienter behandlet med valsartan. Noen av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem med andre legemidler, inkludert ACE-hemmere. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem og bør ikke re-administreres.

Hjertesvikt og koronar hjertesykdom/tidligere hjerteinfarkt

Som følge av hemmingen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan det oppstå endringer i nyrefunksjonen hos utsatte pasienter. Hos pasienter med alvorlig hjertesvikt, hvor nyrefunksjonen kan være avhengig av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har behandling med ACE-hemmere og angiotensin-reseptorantagonister vært forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi, og (i sjeldne tilfeller) akutt nyresvikt og/eller død. Tilsvarende har vært rapportert med valsartan. Evaluering av nyrefunksjonen bør alltid utføres hos pasienter med hjertesvikt eller tidligere hjerteinfarkt.

I en placebokontrollert langtidsstudie (PRAISE-2) med amlodipin hos pasienter med NYHA (New York Heart Association Classification) III og IV hjertesvikt av ikke-iskemisk etiologi, ble amlodipin assosiert med et økt antall rapporter om lungeødem. Dette til tross for at det ikke ble sett signifikant forskjell i forekomst av forverret hjertesvikt sammenlignet med placebo.

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestivhjertesvikt, da de kan gi økt risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan, 10 mg/320 mg/25 mg), da det er begrenset mengde tilgjengelig data hos denne pasientgruppen.

Aorta- og mitralklaffstenose

I likhet med andre vasodilatorer må særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med mitralklaffstenose eller signifikant aortastenose som ikke er høygradig.

Graviditet

Behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin-II-antagonisten valsartan fordi renin-angiotensinsystemet ikke er aktivert. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan er derfor ikke anbefalt hos denne populasjonen.

Systemisk lupus erytematosus

Systemisk lupus erytematosus kan forverres eller aktiveres av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid.

Andre metabolske forstyrrelser

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Hos diabetespasienter kan det være nødvendig å justere dosen av insulin eller orale antidiabetika.

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre, og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korleksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8).

Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan, anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, har vært forbundet med en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med synsfeltdefekt, forbigående nærsynthet og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap.

Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Generelt

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har hatt overfølsomhetsreaksjoner overfor andre angiotensin II-reseptorantagonister. Overfølsomhetsreaksjoner overfor hydroklortiazid er mer sannsynlig hos pasienter med allergi og astma.

Eldre (65 år eller eldre)

Forsiktighet, inkludert hyppigere blodtryksmonitorering, er anbefalt hos eldre pasienter, spesielt ved høyeste dose av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan, 10 mg/320 mg/25 mg, fordi tilgjengelige data i denne pasientgruppen er begrenset.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-

hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) ved eksponering med økende kumulativ dose av hydroklortiazid. Fotosensitiserende effekter av hydroklortiazid kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar hydroklortiazid, bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av hydroklortiazid revurderes (se også pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier med andre legemidler er blitt utført med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid. Derfor er kun informasjon om interaksjoner med andre legemidler som er kjent for de individuelle aktive substansene, beskrevet i dette avsnittet.

Det er imidlertid viktig å merke seg at Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan kan øke den hypotensive effekten av andre antihypertensive midler.

Samtidig bruk ikke anbefalt

Amlodipin/ valsartan/ HCTZ individuell komponent	Kjente interaksjoner med følgende legemidler	Effekt av interaksjonen med andre legemidler
Valsartan og HCTZ	Litium	Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig administrasjon av litium med ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister inkludert valsartan eller tiazider. Siden renal clearance av litium reduseres av tiazider, kan risikoen for litiumtoksisitet antagelig øke ytterligere med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid. Nøye monitorering av serumlitiumnivåene anbefales derfor ved samtidig bruk.
Valsartan	Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan øke kaliumnivået	Hyppig kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses som nødvendig sammen med valsartan.
Amlodipin	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

Forsiktighet ved samtidig bruk

Amlodipin/ valsartan/ HCTZ individuell komponent	Kjente interaksjoner med følgende legemidler	Effekt av interaksjonen med andre legemidler
Amlodipin	<i>CYP3A4-hemmere</i> (f.eks. ketokonazol, itakonazol, ritonavir)	Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azolantimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig økning i eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.
	<i>CYP3A4-indusere</i> (antikonvulsiva [f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfofenytoin, primidon], rifampicin, <i>Hyperikum perforatum</i> [Johannesurt])	Ved samtidig administrasjon av kjente indukere av CYP3A4 kan plasmakonsentrasjonen av amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor overvåkes og doseendring vurderes både under og etter samtidig behandling, spesielt ved bruk av sterke CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).
	<i>Simvastatin</i>	Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.
	<i>Dantrolen (infusjon)</i>	Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.
Valsartan og HCTZ	<i>Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre (> 3 g per dag), og ikke-selektive NSAIDs</i>	NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid når det gis samtidig. Videre kan samtidig bruk av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid og NSAIDs føre til forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å kontrollere nyrefunksjonen ved behandlingsstart samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.
Valsartan	<i>Hemmere av opptakstranportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstranportører (ritonavir)</i>	Resultater fra en <i>in vitro</i> studie med humant levervev tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstranportøren OATP1B1 og for den hepatiske efflukstranportøren MRP2. Samtidig bruk av hemmere av opptakstranportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstranportører (ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan.

HCTZ	<i>Alkohol, barbiturater eller narkotiske stoffer</i>	Samtidig administrering av tiaziddiuretika med andre stoffer som også har blodtrykkssenkende effekt (f.eks. ved reduksjon av aktivitet i det sympatiske nervesystemet eller ved direkte vasodilatasjon) kan potensere ortostatisk hypotensjon.
	<i>Amantadin</i>	Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin.
	<i>Antikolinerge legemidler og andre legemidler som påvirker gastrointestinal motilitet</i>	Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dette skyldes trolig redusert gastrointestinal motilitet samt reduksjon av magesekkens tømningshastighet. Motsatt er det forventet at peristaltikkfremmende midler som cisaprid kan redusere biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtypen.
	<i>Antidiabetika (f.eks. insulin og perorale antidiabetika) - Metformin</i>	Tiazider kan endre glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risiko for laktacidose indusert av mulig funksjonell nyresvikt knyttet til hydroklortiazid.
	<i>Betablokkere og diazoksid</i>	Samtidig bruk av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, og betablokkere kan øke risikoen for hyperglykemi. Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke den hyperglykemiske effekten av diazoksid.
	<i>Ciklosporin</i>	Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyreagiktliggende komplikasjoner.
	<i>Cytotoksiske legemidler</i>	Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan redusere den renale utskillelsen av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.
	<i>Digitalisglykosider</i>	Bivirkninger som tiazid-indusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjerterytmier.
	<i>Jodholdige kontrastmidler</i>	Ved diuretika-indusert dehydrering er det en økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jod-preparater. Pasienter bør rehydreres før administrering.
	<i>Ionebytteresiner</i>	Absorpsjon av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, svekkes av kolestyramin eller kolestipol. Dette kan føre til subterapeutiske effekter av tiaziddiuretika. Å skille dosene av hydroklortiazid og resin slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før eller 4 - 6 timer etter administrering av resiner vil potensielt minimere interaksjonen.
	<i>Legemidler som påvirker nivå av serumkalium</i>	Den hypokalemiske effekten av hydroklortiazid kan øke ved samtidig administrering av kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenoksolon, penicillin G og salisylsyrederivater eller antiarytmika. Kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom noen av disse legemidlene forskrives sammen med kombinasjonen amlodipin/valsartan/hydroklortiazid.

<i>Legemidler som påvirker nivå av serumnatrium</i>	Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene.
<i>Legemidler som kan indusere torsades de pointes</i>	På grunn av risiko for hypokalemi bør hydroklortiazid administreres med forsiktighet i kombinasjon med legemidler som kan indusere torsades de pointes, spesielt antiarytmika i klasse Ia og klasse III og noen antipsykotika.
<i>Legemidler brukt i behandlingen av urinsyregikt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)</i>	Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig fordi hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol.
<i>Metyldopa</i>	Det er rapportert om enkelttilfeller av hemolytisk anemi ved samtidig bruk av hydroklortiazid og metyldopa.
<i>Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin)</i>	Tiazider, inkludert hydroklortiazid, potenserer effekten av kurarederivater.
<i>Andre antihypertensive legemidler</i>	Tiazider forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre blodtrykkssenkende legemidler (f.eks. guanetidin, metyldopa, betablokkere, kardilaterende midler, kalsiumkanalblokkere, ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister og reninhemmere).
<i>Pressor-aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)</i>	Hydroklortiazid kan redusere responsen av pressoraminer slik som noradrenalin, men den kliniske betydningen av denne effekten er usikker og ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.
<i>Vitamin D og kalsiumsalter</i>	Administrering av tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan medføre hyperkalsemi hos pasienter som er disponert for hyperkalsemi (f.eks. hyperparatyroidisme, maligniteter eller vitamin D-medierte tilstander) ved økt tubulær kalsiumreabsorpsjon.

Dobbel blokade av RAAS med angiotensin-II reseptorantagonister, ACE-hemmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Amlodipin

Sikkerhet av amlodipin ved graviditet er ikke fastslått hos mennesker. I dyrestudier ble reproduksjonstoksisitet observert ved høye doser (se pkt. 5.3). Bruk under graviditet anbefales bare hvis det ikke finnes et tryggere alternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Valsartan

Bruk av angiotensin-II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester av svangerskapet fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av angiotensin-II-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i løpet andre og tredje trimester av svangerskapet kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydkontroll for å undersøke nyrefunksjon og kraniet anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk i løpet av andre og tredje trimester forårsake redusert føto-placental blodgjennomstrømning og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Det foreligger ingen erfaring vedrørende bruk av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos gravide kvinner. Basert på eksisterende data med medikamentene er bruk av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan ikke anbefalt under graviditetens første trimester og kontraindisert under andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Amlodipin skilles ut i morsmelk. Andelen av maternell dose som overføres til spedbarnet, er estimert med et interkvartilt område på 3 – 7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin på spedbarn er ukjent. Det foreligger ingen informasjon om bruk av valsartan under amming. Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen.

Bruk av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan er ikke anbefalt under amming. Dersom Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan brukes ved amming, bør dosene holdes så lave som mulig. Det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier av Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide på fertilitet.

Valsartan

Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonen hos hann- eller hunnrotter ved orale doser opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m² (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Amlodipin

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som bruker Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan og kjører bil eller bruker maskiner, bør ta hensyn til at svimmelhet eller tretthet av og til kan oppstå.

Amlodipin kan ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis pasienter som bruker Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan, lider av svimmelhet, hodepine, tretthet eller kvalme, kan reaksjonsevnen være svekket.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid presentert under er basert på kliniske studier utført med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid og den kjente sikkerhetsprofilen for de individuelle komponentene amlodipin, valsartan og hydroklortiazid.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten ved bruk av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid har blitt evaluert ved høyeste dose på 10 mg/320 mg/25 mg i en kontrollert korttids (8 ukers) klinisk studie med 2271 pasienter, hvor 582 fikk valsartan i kombinasjon med amlodipin og hydroklortiazid. Bivirkningene var generelt milde og forbigående og seponering av behandlingen var kun nødvendig i sjeldne tilfeller. I denne aktiv-kontrollerte kliniske studien var svimmelhet og hypotensjon (0,7 %) de vanligste årsakene til seponering av behandling med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid.

I den 8-ukers kontrollerte kliniske studien ble det ikke observert noen signifikante nye eller uventede bivirkninger med trippelbehandling sammenlignet med de kjente effektene av komponentene ved monoterapi eller dobbelterapi.

I den 8-ukers kontrollerte kliniske studien var endringer i laboratorieparametre observert med kombinasjonen amlodipin/valsartan/hydroklortiazid ubetydelige og konsistente med de farmakologiske virkningsmekanismene til monoterapisubstansene. Tilstedeværelsen av valsartan i trippelkombinasjonen svekket den hypokalemiske effekten av hydroklortiazid.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid og amlodipin, valsartan og hydroklortiazid hver for seg, er listet etter MedDRA Organklasser og frekvens. Svært vanlige: $\geq 1/10$; Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$; Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$; Sjeldne: $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$; Svært sjeldne: $< 1/10\,000$, Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

MedDRA Systemorgan-klasse	Bivirkninger	Frekvens			
		Amlodipin/valsartan/HCTZ	Amlodipin	Valsartan	HCTZ
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)	-	-	-	Ikke kjent

MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
cyster og polypper)					
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose, benmargssvikt	-	-	-	Svært sjeldne
	Reduksjon i hemoglobin og hematokrit	-	-	Ikke kjent	-
	Hemolytisk anemi	-	-	-	Svært sjeldne
	Leukopeni	-	Svært sjeldne	-	Svært sjeldne
	Neutropeni	-	-	Ikke kjent	-
	Trombocytopeni, av og til med purpura	-	Svært sjeldne	Ikke kjent	Sjeldne
	Aplastisk anemi	-	-	-	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	-	Svært sjeldne	Ikke kjent	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Anoreksi	Mindre vanlige	-	-	-
	Hyperkalsemi	Mindre vanlige	-	-	Sjeldne
	Hyperglykemi	-	Svært sjeldne	-	Sjeldne
	Hyperlipidemi	Mindre vanlige	-	-	-
	Hyperurikemi	Mindre vanlige	-	-	Vanlige
	Hypokloremisk alkalose	-	-	-	Svært sjeldne
	Hypokalemi	Vanlige	-	-	Svært vanlige
	Hypomagnesemi	-	-	-	Vanlige
	Hyponatremi	Mindre vanlige	-	-	Vanlige
	Forverring av diabetisk metabolsk tilstand	-	-	-	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	Depresjon	-	Mindre vanlige	-	Sjeldne
	Insomni/søvnforstyrrelser	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	Sjeldne
	Humørsvingninger	-	Mindre vanlige	-	
	Forvirring	-	Sjeldne	-	-
Nevrologiske sykdommer	Unormal koordinasjon	Mindre vanlige	-	-	-
	Svimmelhet	Vanlige	Vanlige	-	Sjeldne
	Postural svimmelhet, anstrengelsesutløst svimmelhet	Mindre vanlige	-	-	-
	Endret smakssans	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Ekstrapyrimidalt syndrom	-	Ikke kjent	-	-
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	-	Sjeldne

MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
	Hypertoni	-	Svært sjeldne	-	-
	Letargi	Mindre vanlige	-	-	-
	Parestesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	Sjeldne
	Perifer neuropati, neuropati	Mindre vanlige	Svært sjeldne	-	-
	Somnolens	Mindre vanlige	Vanlige	-	-
	Synkope	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Tremor	-	Mindre vanlige	-	-
	Hypoestesi	-	Mindre vanlige	-	-
Øyesykdommer	Akutt trangvinkelglaukom	-	-	-	Ikke kjent
	Koroidal effusjon	-	-	-	Ikke kjent
	Synsforstyrrelse	-	Mindre vanlige	-	-
	Synssvekkelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	Sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	-	Mindre vanlige	-	-
	Vertigo	Mindre vanlige	-	Mindre vanlige	-
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	-	Vanlige	-	-
	Takykardi	Mindre vanlige	-	-	-
	Arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi, og atrieflimmer)	-	Svært sjeldne	-	Sjeldne
	Hjerteinfarkt	-	Svært sjeldne	-	-
Karsykdommer	Rødme	-	Vanlige	-	-
	Hypotensjon	Vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige	-	-	Vanlige
	Flebitt, tromboflebitt	Mindre vanlige	-	-	-
	Vaskulitt	-	Svært sjeldne	Ikke kjent	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Mindre vanlige	-
	Dyspne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Respiratorisk distress, lungeødem, pneumonitt	-	-	-	Svært sjeldne

MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)	-	-	-	Svært sjeldne
	Rhinitt	-	Mindre vanlige	-	-
	Halsirritasjon	Mindre vanlige	-	-	-
Gastrointestinale sykdommer	Mageubehag, smerter i øvre del av magen	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
	Dårlig ånde	Mindre vanlige	-	-	-
	Endret avføringsmønster	-	Mindre vanlige	-	-
	Forstoppelse	-	-	-	Sjeldne
	Redusert appetitt	-	-	-	Vanlige
	Diare	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	Sjeldne
	Munntørhet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Dyspepsi	Vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Gastritt	-	Svært sjeldne	-	-
	Gingivahyperplasi	-	Svært sjeldne	-	-
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	-	Vanlige
	Pankreatitt	-	Svært sjeldne	-	Svært sjeldne
	Brekninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Unormale leverfunksjonstester, inkludert økning av bilirubin i blodet	-	Svært sjeldne**	Ikke kjent	-
	Hepatitt	-	Svært sjeldne	-	-
	Intrahepatisk kolestase, gulsott	-	Svært sjeldne	-	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi	-	Mindre vanlige	-	
	Angioødem	-	Svært sjeldne	Ikke kjent	-
	Bulløs dermatitt	-	-	Ikke kjent	-
	Kutan lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus	-	-	-	Svært sjeldne
	Erythema multiforme	-	Svært sjeldne	-	Ikke kjent

MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
	Eksantem	-	Mindre vanlige	-	-
	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Fotosensibiliseringsreaksjoner*	-	Svært sjeldne	-	Sjeldne
	Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	-
	Purpura	-	Mindre vanlige	-	Sjeldne
	Utslett	-	Mindre vanlige	Ikke kjent	Vanlige
	Misfarging av huden	-	Mindre vanlige	-	-
	Urtikaria og andre former for utslett	-	Svært sjeldne	-	Vanlige
	Nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse	-	Ikke kjent	-	Svært sjeldne
	Eksfoliativ dermatitt	-	Svært sjeldne	-	-
	Stevens-Johnson syndrom	-	Svært sjeldne	-	-
	Quinckes ødem	-	Svært sjeldne	-	-
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	-	Mindre vanlige	-	-
	Ryggsmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Leddhevelse	Mindre vanlige	-	-	-
	Muskelkrampe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	Ikke kjent
	Muskelsvakhet	Mindre vanlige	-	-	-
	Myalgi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	-
	Smerte i ekstremitetene	Mindre vanlige	-	-	-
	Ankelhevelse	-	Vanlige	-	-
Sykdommer i nyre og urinveier	Økning av kreatinin i blodet	Mindre vanlige	-	Ikke kjent	-
	Vannlatingsproblemer		Mindre vanlige		
	Nattlig vannlating	-	Mindre vanlige	-	-
	Hyppig vannlating	Vanlige	Mindre vanlige		
	Nyresykdommer	-	-	-	Ikke kjent
	Akutt nyresvikt	Mindre vanlige	-	-	Ikke kjent

MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon	-	-	Ikke kjent	Sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	Vanlige
	Gynekomasti		Mindre vanlige	-	-
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Abasia, gangforstyrrelser	Mindre vanlige	-	-	-
	Asteni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	Ikke kjent
	Ubehag, sykdomsfølelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Tretthet	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	-
	Ikke-kardiale brystmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Ødem	Vanlige	Vanlige	-	-
	Smerte	-	Mindre vanlige	-	-
	Feber	-	-	-	Ikke kjent
Undersøkelser	Økning av lipider		-		Svært vanlige
	Forhøyet blod-urea-nitrogen	Mindre vanlige	-	-	-
	Økning i urinsyre i blod	Mindre vanlige	-	-	
	Glykosuri				Sjeldne
	Redusert kalium i blodet	Mindre vanlige	-	-	-
	Økning av kalium i blodet	-	-	Ikke kjent	-
	Vektøkning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	-	-
	Vekttap	-	Mindre vanlige	-	-

* Se pkt. 4.4 Fotosensibilisering

** Oftest sammen med kolestase

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier er det sett en kumulativ doseavhengig sammenheng mellom bruk av hydroklortiazid og forekomst av ikke- melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å rapportere enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ingen erfaring med overdosering av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid. Hovedsymptomet ved overdosering med valsartan er muligens uttalt hypotensjon med svimmelhet. Overdosering med amlodipin kan gi uttalt perifer vasodilatasjon, og muligens refleks takykardi. Markert og potensielt forlenget systemisk hypotensjon inkludert sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert med amlodipin.

Ikke kardiogent lungeødem har blitt rapportert med sjelden forekomst som en konsekvens av overdosering av amlodipin, og kan opptre med en forsinket debut (24–48 timer etter inntak) og kreve ventilasjonsstøtte. Tidlige resuscitasjonsstiltak (inkludert væskeoverbelastning) for å opprettholde perfusjon og hjertevolum kan være utløsende faktorer.

Behandling

Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Klinisk signifikant hypotensjon på grunn av overdosering med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkludert hyppig monitorering av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon. En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Amlodipin

Brekninger eller magetømming kan vurderes igangsatt dersom inntaket har skjedd nylig. Inntak av aktivt kull hos friske personer umiddelbart eller inntil to timer etter inntak av amlodipin har vist seg å redusere absorpsjonen av amlodipin signifikant. Det er ikke sannsynlig at amlodipin kan fjernes ved hemodialyse.

Valsartan

Det er ikke sannsynlig at valsartan kan fjernes ved hemodialyse.

Hydroklortiazid

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi på grunn av uttalt diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og søvnighet. Hypokalemi kan resultere i muskelkramper og/eller forverre arytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

I hvilken grad hydroklortiazid fjernes med ved hemodialyse er ikke fastslått.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin-II-reseptorblokkere (ARB), andre kombinasjoner. ATC-kode: C09D X01.

Virkningsmekanisme

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: amlodipin tilhører legemiddelgruppen kalsiumantagonister, valsartan tilhører legemiddelgruppen angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid tilhører legemiddelgruppen tiaziddiuretika.

Kombinasjonen av disse virkestoffene gir en additiv antihypertensiv effekt.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide

Klinisk effektivitet og sikkerhet

Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid ble undersøkt i en dobbeltblind, aktiv-kontrollert studie hos hypertensive pasienter. Totalt 2271 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var 170/107 mmHg) ble behandlet 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. Ved studiestart fikk

pasientene lavere doser av deres kombinasjonsbehandling, og dosen ble opptitrert til full behandlingsdose ved uke 2.

I uke 8 var gjennomsnittlig reduksjon i systolisk/diastolisk blodtrykk 39,7/24,7 mmHg med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid, 32,0/19,7 mmHg med valsartan/hydroklortiazid, 33,5/21,5 mmHg med amlodipin/valsartan, og 31,5/19,5 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid. Trippelkombinasjonsbehandlingen var statistisk overlegen i reduksjon av diastolisk og systolisk blodtrykk i forhold til hver av de tre dobbeltkombinasjonsbehandlingene. Reduksjonen i systolisk/diastolisk blodtrykk med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid var 7,6/5,0 mmHg større enn med valsartan/hydroklortiazid, 6,2/3,3 mmHg større enn med amlodipin/valsartan, og 8,2/5,3 mmHg større enn med amlodipin/hydroklortiazid. Full blodtrykksenkende effekt ble oppnådd etter 2 uker med høyeste dose amlodipin/valsartan/hydroklortiazid. Statistisk større andeler med pasienter oppnådde blodtrykkskontroll (< 140/90 mmHg) med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid (71 %) sammenlignet med hver av de tre dobbeltkombinasjonsbehandlingene (45 - 54 %) ($p < 0,0001$).

I en subgruppe på 283 pasienter med fokus på ambulatorisk blodtryksmonitorering, ble det observert klinisk og statistisk overlegen reduksjon i 24-timers systolisk og diastolisk blodtrykk med trippelkombinasjonen sammenlignet med valsartan/hydroklortiazid, valsartan/amlodipin og hydroklortiazid/amlodipin.

Amlodipin

Virkningsmekanisme

Amlodipinkomponenten i amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemusklatur og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive virkningen til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk.

Farmakodynamiske effekter

Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til dihydropyridine og ikke-dihydropyridine bindingssteder. Sammentrekningene i hjertemusklatur og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulære kalsiumioner inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til pasienter med hypertensjon forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk. Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring av hjertefrekvens eller plasmakatekolamin-nivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon vil terapeutiske doser amlodipin forårsake en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastrom uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

Hemodynamiske målinger av hjertefunksjon i hvile og ved anstrengelse (eller pacing) har generelt vist en liten økning i "cardiac index" uten signifikant påvirkning av dP/dt eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin, i likhet med andre kalsiumantagonister. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos intakte dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær tilstand hos intakte dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer på elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Amlodipin har blitt undersøkt hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina samt angiografisk dokumentert koronar hjertesykdom.

Klinisk effektivitet og sikkerhet

Bruk hos pasienter med hypertensjon

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5 - 10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10 - 40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5 - 25 mg/dag, ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstre ventrikkell-hypertrofi, verifisert vha. EKG eller ekkokardiografi (20,9 %), sigaretttrøyking (21,9 %).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90 - 1,07) $p = 0,65$. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25 - 1,52] $p < 0,001$). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96, 95 % KI [0,89 - 1,02] $p = 0,20$.

Valsartan

Virkningsmekanisme

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin-II-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT₁-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin-II.

Klinisk effektivitet og sikkerhet

Bruk av valsartan hos pasienter med hypertensjon fører til reduksjon av blodtrykket uten at hjerterefrekvensen påvirkes.

Hos de fleste pasientene oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4 - 6 timer etter inntak av en enkelt peroral dose. Den antihypertensive effekten vedvarer i mer enn 24 timer etter administrering. Ved gjentatte doseringer vil maksimal blodtrykksreduksjon vanligvis oppnås innen 2 - 4 uker.

Hydroklortiazid

Virkningsmekanisme

Tiaziddiuretika virker primært i distale del av nyretubuli. Det er vist reseptorer i nyrebarken med høy affinitet for tiaziddiuretika. Disse er de primære bindingssetene for tiaziddiuretikaenes aktivitet og hemmingen av NaCl-transporten i distale tubuli. Virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er hemming av Na⁺Cl⁻symporteren, muligens ved å konkurrere om Cl⁻bindingssetet, og dermed påvirke mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: Direkte, ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang, og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmarenin-aktivitet, økt aldosteronsekresjon, økt kaliumtap via urin og reduksjon av serumkalium.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en kumulativ doseavhengig sammenheng mellom bruk av hydroklortiazid og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av hydroklortiazid ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23 - 1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68 - 4,31) for SCC. Et tydelig kumulativt doseresponsforhold ble observert for både BCC og SCC. En annen studie

viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for hydroklortiazid: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7 - 2,6), økende til OR på 3,9 (3,0 - 4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7 - 10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved essensiell hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pедиатrisk bruk).

Annet: Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati (se pkt. 4.4).

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyredysfunksjon) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydroklortiazid har lineær farmakokinetikk.

Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Etter peroralt inntak av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos normalt friske voksne, nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin, valsartan og hydroklortiazid etter henholdsvis 6 - 8 timer, 3 timer og 2 timer. Hastigheten og graden av absorpsjon av amlodipin, valsartan og hydroklortiazid er den samme som når de gis som individuelle doseringsformer.

Amlodipin

Absorpsjon

Etter peroralt inntak av terapeutiske doser amlodipin alene nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6 - 12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64 % og 80 %. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90 %) til inaktive metabolitter i leveren.

Eliminasjon

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer oppnås etter kontinuerlig administrering i 7 - 8 dager. Det utskilles 10 % uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter i urin.

Valsartan

Absorpsjon

Etter peroralt inntak av valsartan alene oppnås maksimal plasmakonsentrasjon etter 2 - 4 timer. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 %. Mat reduserer eksponeringen for valsartan (målt som AUC) med ca. 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) med ca. 50 %, men fra ca. 8 timer etter dosering er valsartankonsentrasjonene like i gruppene med og uten matinntak. Denne reduksjonen i AUC blir imidlertid ikke etterfulgt av klinisk signifikant nedsatt terapeutisk effekt. Valsartan kan derfor gis med eller uten mat.

Distribusjon

"Steady-state" distribusjonsvolum for valsartan etter intravenøs administrering er ca. 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke har utstrakt distribusjon i vev. Valsartan har høy proteinbinding til serumproteiner (94 - 97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon

Valsartan metaboliseres ikke i stor grad ettersom bare 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt har blitt identifisert i lave konsentrasjoner i plasma (mindre enn 10 % av valsartan AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon

Valsartan viser multieksponsiell eliminasjonskinetikk ($t_{1/2\alpha} < 1$ time og $t_{1/2\beta}$ ca. 9 timer). Valsartan utskilles primært i feces (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uforandret legemiddel. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/time, og renal clearance er 0,62 l/time (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Hydroklortiazid absorberes raskt etter peroral dosering ($t_{\max}$ ca. 2 timer). Økningen i gjennomsnittlig AUC er lineær og doseproporsjonal i det terapeutiske området.

En eventuell effekt av måltider på absorpsjonen av hydroklortiazid har minimal klinisk signifikans. Absolutt biotilgjengelighet av hydroklortiazid er 70 % etter peroral administrering.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 4 - 8 l/kg. Sirkulerende hydroklortiazid er bundet til serumproteiner (40 - 70 %), hovedsakelig serumalbumin. Hydroklortiazid akkumuleres også i erythrocytter der nivået er ca. 3 ganger høyere enn i plasma.

Biotransformasjon

Hydroklortiazid elimineres hovedsakelig som uforandret forbindelse.

Eliminasjon

Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6 - 15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen

utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

Spesielle populasjoner

Barn (yngre enn 18 år)

Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra behandling hos barn.

Eldre (65 år eller eldre)

Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos yngre og eldre pasienter.

Amlodipin-clearance har en tendens til å falle hos eldre pasienter, noe som fører til økning av arealet under kurven (AUC) og eliminasjonshalveringstid. Gjennomsnittlig systemisk AUC for valsartan er 70 % høyere hos eldre sammenlignet med yngre, derfor anbefales det å utvise forsiktighet ved doseøkning.

Systemisk eksponering av valsartan er svakt forhøyet hos eldre sammenlignet med yngre, men dette har ikke vist seg å ha noen klinisk signifikans.

Det foreligger begrensede data som kan tyde på at systemisk clearance av hydroklortiazid er nedsatt både hos friske og hypertensive eldre sammenlignet med unge, friske frivillige.

Siden de tre komponentene er like godt tolerert hos yngre og eldre pasienter, anbefales normale doseringsregimer (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon. Som forventet for en substans hvor renal clearance utgjør kun 30 % av total plasmaclearance, ble det ikke sett noen korrelasjon mellom nyrefunksjon og systemisk eksponering for valsartan.

Pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon kan derfor få vanlig startdose (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskillelseshastighet via urin. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, anuri eller som får dialyse (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40 - 60 %. Hos pasienter med mild til moderat kronisk leversykdom er eksponeringen for valsartan (målt som AUC-verdier) i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos friske, frivillige (tilpasset etter alder, kjønn og vekt). På grunn av valsartankomponenten er Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

I ulike prekliniske sikkerhetsstudier utført i flere dyrearter med amlodipin, valsartan, hydroklortiazid, valsartan/hydroklortiazid, amlodipin/valsartan og amlodipin/valsartan/hydroklortiazid, var det ingen holdepunkter for systemisk eller organotoksitet, som negativt ville kunne påvirke utviklingen av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid for klinisk bruk hos mennesker.

Prekliniske sikkerhetsstudier med opptil 13 ukers varighet ble utført med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos rotter. Kombinasjonen resulterte i forventet reduksjon av røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit og retikulocytter), økning i serumurea, økning i

serumkreatinin, økning i serumkalium, jukstaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene og fokal erosjon i magekjertler hos rotter. Alle disse endringene var reversible etter en 4 ukers hvileperiode og ble oppfattet å være overdrevne farmakologiske effekter.

Kombinasjonen av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid ble ikke testet for gentoksisitet eller karsinogenitet, da disse substansene har vært på markedet i lang tid og det ikke er vist noen form for interaksjoner mellom dem. Amlodipin, valsartan og hydroklortiazid har imidlertid blitt testet for gentoksisitet og karsinogenitet hver for seg, med negative resultater.

Amlodipin

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesilat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatismer og sertoliceller.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i før to år, med konsentrasjoner beregnet å gi en dosering på henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus tilsvarende, og for rotter dobbelt* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen legemiddelrelaterte effekter på verken gen- eller kromosomnivå.

* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

Valsartan

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Hos rotter førte toksiske doser til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m²-grunnlag (beregningene går ut fra en peroral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved ikke-kliniske sikkerhetsstudier hos rotter forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og evidens på endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet urea nitrogen i blod og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er omtrent 6 til 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m²-grunnlag (beregningene går ut fra en peroral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var mer uttalte hos silkeaper enn hos rotter ved sammenlignbar dosering, spesielt i nyrene, hvor endringene førte til nefropati, inkludert forhøyet urea nitrogen i blod og kreatinin.

Det ble observert hypertrofi i renale jukstaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos

silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter *Tablettkjerne*

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering

Hypromellose
Makrogol
Talkum
Titaniumdioksid (E 171)

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter *Tablettkjerne*

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering

Hypromellose
Makrogol
Talkum
Titaniumdioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter *Tablettkjerne*

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering

Hypromellose
Makrogol
Talkum
Titaniumdioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid rødt (E 172)

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter *Tablettkjerne*

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering
Hypromellose
Makrogol
Talkum
Titaniumdioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Mylan 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering
Hypromellose
Makrogol
Talkum
Titaniumdioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar blisterbrettet i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite PVC/PVDC/aluminiumsblisterpakninger
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 90 eller 98 filmdrasjerte tabletter.

Hvite PVC/PCTFE/aluminiumsblisterpakninger
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 90 eller 98 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg/160 mg/12,5 mg: 19-13031
5 mg/160 mg/25 mg: 19-13032
10 mg/160 mg/12,5 mg: 19-13033
10 mg/160 mg/25 mg: 19-13034
10 mg/320 mg/25 mg: 19-13035

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01.10.2020
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

17.08.2022