

2. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31039

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*5 mg/160 mg/12,5 mg:*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

*5 mg/160 mg/25 mg:*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

*10 mg/160 mg/12,5 mg:*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

*10 mg/160 mg/25 mg:*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

*10 mg/320 mg/25 mg:*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

*5 mg/160 mg/12,5 mg:*

Hvide eller næsten hvide, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med K1 på den ene side af tabletten, størrelsen er cirka 13 × 8 mm.

*5 mg/160 mg/25 mg:*

Lysegule, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med K3 på den ene side af tabletten, størrelsen er cirka 13 × 8 mm.

*10 mg/160 mg/12,5 mg:*

Pink, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med K2 på den ene side af tabletten, størrelsen er cirka 13 × 8 mm.

*10 mg/160 mg/25 mg:*

Brungule, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med K4 på den ene side af tabletten, størrelsen er cirka 13 × 8 mm.

*10 mg/320 mg/25 mg:*

Brunrøde, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, størrelsen er cirka 18 × 9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af essentiel hypertension som substitutionsbehandling til voksne patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt kontrolleret med kombinationen af amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid (HCT), som enten tre individuelle formuleringer eller som kombinationsbehandling med to stoffer og én individuel formulering.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis af Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" er én tablet dagligt, som helst skal tages om morgenen.

Inden skift til Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" skal patienter være kontrolleret på stabile doser af monokomponenterne taget på samme tid. Doseringen af Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" skal baseres på doserne af de individuelle komponenter i kombinationen ved tidspunktet for omskiftningen.

Den maksimalt anbefalede dosis af Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" er 10 mg/320 mg/25 mg.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" kontraindiceret til patienter med anuri (se pkt. 4.3) og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 30 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

På grund af indholdet af valsartan er Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Den maksimale anbefalede dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase er 80 mg valsartan, og Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Amlodipindosis er ikke fastlagt til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Når egnede hypertensive patienter (se pkt. 4.1) med nedsat leverfunktion skiftes til Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka", skal den laveste tilgængelige amlodipinkombination anvendes.

*Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren*

Der er begrænset erfaring med brug af Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" til patienter med hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren, især med den maksimale dosis. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren, især ved maksimumdosis af Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka", 10 mg/320 mg/25 mg.

*Ældre (65 år eller derover)*

Der skal udvises forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtrykket hos ældre patienter, især ved den maksimale dosis af Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka", 10 mg/320 mg/25 mg, da der er en begrænset mængde tilgængelige data for denne patientpopulation. Når egnede ældre hypertensive patienter skiftes til Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" (se pkt. 4.1), skal den laveste tilgængelige amlodipinkombination anvendes.

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at bruge Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" i den pædiatriske population (patienter under 18 år) til behandling af essential hypertension.

Administration

Oral anvendelse.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" kan tages sammen med eller uden mad.

Tabletterne bør sluges hele med lidt vand på samme tidspunkt af dagen og helst om morgenen.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer, andre sulfonamidderivater, dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1.
* Andet og tredje trimester i graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
* Nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller kolestase.
* Alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m2), anuri og patienter i dialysebehandling.
* Samtidig brug af amlodipin/valsartan/HCT og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).
* Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.
* Svær hypotension.
* Shock, herunder kardiogent shock.
* Obstruktion af venstre ventrikels udløb (f.eks. obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og udtalt aortastenose).
* Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Patienter med væske- og/eller natriummangel

I et kontrolleret studie med patienter med moderat til svær ukompliceret hypertension blev der set udtalt hypotension, inklusive ortostatisk hypotension hos 1,7 % af patienterne, som blev behandlet med den maksimale dosis af amlodipin/valsartan/HCT (10 mg/320 mg/25 mg) sammenlignet med 1,8 % af patienterne, som blev behandlet med valsartan/hydrochlorthiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % af patienterne, som blev behandlet med amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) og 0,2 % af patienterne, som blev behandlet med hydrochlorthiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Der kan opstå symptomatisk hypotension efter indledning af behandling med amlodipin/valsartan/HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som f.eks. patienter, der får høje doser diuretika. Amlodipin/valsartan/HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Hvis der forekommer udtalt hypotension med amlodipin/valsartan/HCT, skal patienten placeres i liggende rygstilling, og om nødvendigt skal der gives intravenøs infusion af isotonisk natriumchlorid. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er stabiliseret.

Ændringer i serumelektrolytter

*Amlodipin/valsartan/HCT*

De modsatrettede effekter af valsartan 320 mg og hydrochlorthiazid 25 mg på kaliumniveauet i serum balancerede næsten hinanden hos mange patienter i det kontrollerede studie med amlodipin/valsartan/HCT. Hos andre patienter kan den ene eller den anden virkning dominere. Serumelektrolytter bør kontrolleres med passende intervaller med henblik på at opdage potentielle elektrolytforstyrrelser.

Der bør med passende intervaller foretages periodisk bestemmelse af serumelektrolytter og især kalium med henblik på at opdage elektrolytforstyrrelser, specielt hos patienter med andre risikofaktorer som nedsat nyrefunktion, behandling med andre lægemidler eller tidligere elektrolytforstyrrelser i anamnesen.

*Valsartan*

Samtidig brug af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika, salterstatninger indeholdende kalium eller andre præparater, som kan øge kaliumniveauet (heparin o.l.), frarådes. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

*Hydrochlorthiazid*

Behandling med amlodipin/valsartan/HCT bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidig forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage hypokaliæmi eller forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Thiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med tilstande, som indebærer øget kaliumtab, f.eks. nefropatier, der giver salttab, og præ-renal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis hypokaliæmi opstår under behandling med hydrochlorthiazid, bør amlodipin/valsartan/HCT seponeres, indtil kaliumbalancen er genoprettet og stabil.

Thiaziddiuretuka kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose eller forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med amlodipin/valsartan/HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitorers regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Nedsat nyrefunktion

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når amlodipin/valsartan/HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serumelektrolytter (herunder kalium), serumkreatinin og serum-urinsyre. Amlodipin/valsartan/HCT er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion, patienter med anuri samt patienter i dialyse (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m2).

Nyrearteriestenose

Amlodipin/valsartan/HCT skal anvendes med forsigtighed ved behandling af hypertension hos patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre, da blod-urea og serumkreatinin kan stige hos disse patienter.

Nyretransplantation

På nuværende tidspunkt er der ingen erfaring med sikkerheden ved brug af amlodipin/valsartan/HCT til patienter, som kort tid forinden har fået en nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Valsartan udskilles hovedsageligt uforandret via galden. Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC-værdierne er højere hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering. Den maksimale anbefalede dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase er 80 mg valsartan. Amlodipin/valsartan/HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Angioødem

Angioødem, herunder opsvulmning af larynx og glottis, som forårsager luftvejsobstruktion, og/eller hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge er blevet rapporteret hos patienter i behandling med valsartan. Nogle af disse patienter havde tidligere udviklet angioødem ved behandling med andre lægemidler, herunder ACE-hæmmere. Amlodipin/valsartan/HCT skal seponeres straks hos patienter, som udvikler angioødem, og behandlingen bør ikke genoptages.

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren/post-myokardieinfarkt

Som konsekvens af hæmningen af renin-angiotensin-aldosteron-systemet er der risiko for ændringer i nyrefunktionen hos særligt udsatte patienter. Hos patienter med alvorligt hjertesvigt, hvis nyrefunktion afhænger af renin-angiotensin-aldosteron-systemets aktivitet, er behandling med ACE-hæmmere og angiotensin-receptorantagonister blevet forbundet med oliguri og/eller progressiv azotæmi og (sjældent) med akut nyresvigt og/eller død. Tilsvarende forløb er blevet rapporteret med valsartan. Evaluering af patienter med hjertesvigt eller post-myokardieinfarkt bør altid indeholde en vurdering af nyrefunktionen.

I et langtids-, placebo-kontrolleret studie (PRAISE-2) med amlodipin hos patienter med NYHA-klasse (*New York Heart Association*-klassificering) III- og IV-hjerteinsufficiens af non-iskæmisk ætiologi blev amlodipin forbundet med øget forekomst af lungeødem. Dette til trods for, at der ikke var signifikant forskel i forekomsten af forværret hjerteinsufficiens sammenlignet med placebo.

Calciumantagonister, herunder amlodipin, skal anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og død.

Der skal udvises forsigtighed over for patienter med hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren, især ved den maksimale dosis af amlodipin/valsartan/HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der kun er begrænsede data tilgængelige fra disse patientgrupper.

Aorta- og mitralklapstenose

Som med alle andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af mitralklapstenose eller signifikant aortastenose, som ikke er af høj grad.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIRA vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIRA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin II-antagonisten valsartan, da deres renin-angiotensin-system ikke er aktiveret. Amlodipin/valsartan/HCT frarådes derfor til denne population.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Andre stofskifteforstyrrelser

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumværdier af kolesterol, triglycerider og urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin eller orale antidiabetika være påkrævet.

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er amlodipin/valsartan/HCT kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi. Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Amlodipin/valsartan/HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Amlodipin/valsartan/HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyreoidea-funktion.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med amlodipin/valsartan/HCT, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snævervinklet glaukom

Sulfonamid eller sulfonamid-afledte lægemidler kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snævervinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab.

Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje omgående medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Generelt

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tidligere har udvist overfølsomhed over for andre angiotensin II-receptorantagonister. Risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid er størst hos patienter med allergi eller astma.

Ældre (65 år og derover)

Der skal udvises forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtrykket hos ældre patienter især ved den maksimale dosis af amlodipin/valsartan/HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er begrænsede tilgængelige data for denne patientpopulation.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og ARB’er eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med ARB’er eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under hyppig og tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og ARB’er bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Non-melanom hudkræft   
I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og rådes til at tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide "Krka" seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier af amlodipin/valsartan/HCT i kombination med andre lægemidler. Der gives derfor under dette punkt kun information om interaktioner med andre lægemidler, som er kendt fra de individueller aktive substanser.

Det er imidlertid vigtigt at tage i betragtning, at amlodipin/valsartan/HCT kan øge den hypotensive virkning af andre antihypertensive stoffer.

Samtidig anvendelse af følgende stoffer anbefales ikke

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Amlodipin/**  **valsartan/HCT enkelte komponenter** | **Kendte interaktioner med følgende stoffer** | **Virkning af interaktion med andre lægemidler** |
| Valsartan og HCT | Lithium | Der er rapporteret reversibelt forhøjede serumkoncentrationer og toksicitet af lithium ved administration af lithium sammen med angiotensinkonverteringsenzym (ACE)-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister inklusive valsartan eller thiazider. Da thiazider nedsætter den renale clearance af lithium, kan risikoen for lithium-toksicitet muligvis være yderligere øget med amlodipin/valsartan/HCT. Derfor anbefales tæt monitorering af lithium-koncentrationen i serum ved samtidig brug. |
| Valsartan | Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger og anden medicin, som øger kaliumniveauet | Hvis et lægemiddel, som påvirker kaliumniveauerne, vurderes nødvendigt i kombination med valsartan, bør kaliumindholdet i plasma jævnligt monitoreres. |
| Amlodipin | Grapefrugt eller grapefrugtjuice | Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice frarådes, da biotilgængeligheden kan øges hos nogle patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt. |

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Amlodipin/**  **valsartan/HCT enkelte komponenter** | **Kendte interaktioner med følgende stoffer** | **Virkning af interaktion med andre lægemidler** |
| Amlodipin | CYP3A4-hæmmere (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) | Samtidig administration af amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f.eks. erythromycin eller clarithromycin, verapamil eller diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Klinisk monitorering og dosisjustering kan være nødvendig. |
| CYP3A4-inducerende stoffer (antikrampemidler  [f.eks. carbamazepin,  phenobarbital, phenytoin,  fosphenytoin, primidon],  rifampicin, perikon) | Ved samtidig administration af kendte CYP3A4-induktorer kan plasmakoncentrationen af amlodipin variere. Blodtrykket skal derfor overvåges, og dosisjustering overvejes, både under og efter samtidig administration af andre lægemidler, især kraftige CYP3A4-inducerende stoffer (f.eks. rifampicin, perikon). |
| Simvastatin | Samtidig administration af multiple doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin har resulteret i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin. |
| Dantrolen (infusion) | Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi. |
| Valsartan og HCT | Non-steroid-anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2 hæmmere), acetylsalicylsyre (> 3 g/dag), og ikke-selektiv NSAID | NSAID kan svække den antihypertensive virkning af både angiotensin-II-antagonister og hydrochlorthiazid, når de administreres samtidigt. Derudover kan samtidig brug af amlodipin/valsartan/HCT og NSAID føre til en forværring af nyrefunktionen og en stigning i serumkalium. Monitorering af nyrefunktionen i begyndelsen af behandlingen anbefales derfor, ligesom passende hydrering af patienten. |
| Valsartan | Hæmmere af optagelses-transportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir) | Resultatet af et *in vitro-*studie med humant levervæv indikerede, at valsartan er substrat for den hepatiske optagelsestransportør OATP1B1 og af den hepatiske effluxtransportør MRP2. Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir) kan øge den systemiske eksponering for valsartan. |
| HCT | Alkohol, barbiturater og narkosemidler | Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtrykssænkende virkning (f.eks. ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension. |
| Amantadin | Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin. |
| Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastriske motilitet | Antikolinerge midler (f.eks. atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiaziddiuretika. |
| Antidiabetika (f.eks. insulin og orale midler) | Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika. |
| Metformin | Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktatacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid. |
| Betablokkere og diazoxid | Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt. |
|  | Ciclosporin | Anvendelse samtidig med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer. |
|  | Cytotoksiske midler | Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning. |
|  | Digitalisglykosider | Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier. |
|  | Kontraststoffer med iod | I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparater. Patienterne skal rehydreres før administrationen. |
|  | Ionbytterresiner | Absorptionen af thiaziddiuretika, inklusive hydrochlorthiazid, nedsættes af colestyramin eller colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og resiner, således at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af resiner, kan dog muligvis minimere interaktionen. |
|  | Lægemidler, der påvirker serumkalium | Hydrochlorthiazids hypokaliæmiske virkning kan øges af samtidig administration af kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin og salicylsyre-derivater eller antiarytmika. Hvis disse lægemidler skal ordineres sammen med kombinationen amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid, tilrådes monitorering af plasmakalium-niveauer. |
|  | Lægemidler, der påvirker serumnatrium | Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler. |
|  | Lægemidler, der kan forårsage *torsades de pointes* | På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan forårsage *torsades de pointes* især Klasse Ia og Klasse III antiarytmika og visse antipsykotika. |
|  | Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica (probenecid, sulfinpyrazon and allopurinol) | Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig.  Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol |
|  | Methyldopa | Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa. |
|  | Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. tubocurarin) | Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af curarederivater. |
| Andre antihypertensiva | Thiazider øger den antihypertensive virkning af andre antihypertensiva (f.eks guanethidin, methyldopa, betablokkere, vasodilatorer, calciumantagonister, ACE-hæmmere, ARB’er og direkte reninhæmmere [DRI’er]). |
| Karkontraherende aminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin) | Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen. |
| D-vitamin og calciumsalte | Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (f.eks. hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium. |

Dobbelt hæmning af RAAS med ARB’er, ACE-hæmmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, ARB’er eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypertension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Amlodipin*

Sikkerheden af amlodipin under graviditet er ikke klarlagt. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Amlodipin bør kun anvendes under graviditet, hvis der ikke findes et mere sikkert alternativ, og hvis selve sygdommen indebærer en større risiko for moderen og for fosteret.

*Valsartan*

|  |
| --- |
| Det frarådes at bruge angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA) i første trimester af en graviditet (se pkt. 4.4). Brug af AIIRA er kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4). |

Epidemiologiske data angående risikoen for teratogenicitet efter eksponering af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. En lille forøgelse af risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA), men lignende risici eksisterer muligvis for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIRA vurderes til at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIRA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Det er velkendt, at eksponering for AIIRA-behandling under andet og tredje trimester af graviditeten medfører toksicitet på humane fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, kraniel retarderet knogledannelse) og hos nyfødte (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Det anbefales at udføre ultralydsscanning af nyrefunktionen og kraniet, hvis fosteret har været udsat for AIIRA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIRA, skal observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Hydrochlorthiazid*

Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

*Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid*

Der er ingen erfaringer med brug af amlodipin/valsartan/HCT til gravide kvinder. Baseret på eksisterende data med komponenterne frarådes brug af amlodipin/valsartan/HCT under første trimester og er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Amlodipin udskilles i human mælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er blevet estimeret til at ligge i et interkvartilområde på 3-7 % med et maksimum på 15 %. Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt. Der foreligger ingen dokumentation vedrørende brug af valsartan under amning. Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Brug af amlodipin/valsartan/HCT frarådes under amning. Hvis amlodipin/valsartan/HCT anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt. Alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler ved amning er at foretrække, især ved amning af et nyfødt spædbarn eller et for tidligt født spædbarn.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med amlodipin/valsartan/HCT.

*Valsartan*

Valsartan havde ingen ugunstige virkninger på reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved orale doser på op til 200 mg/kg/dag. Denne dosis er 6 gange den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m2 (beregninger antager en oral dosis på 320 mg/dag og en patient på 60 kg).

*Amlodipin*

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienter, som fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med amlodipin/valsartan/HCT, skal være opmærksomme på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed.

Amlodipin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre til moderat grad. Hos patienter, der tager amlodipin/valsartan/HCT, og som får bivirkninger som svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme, kan reaktionsevnen blive påvirket.

**4.8 Bivirkninger**

* Meget almindelig (≥ 1/10)
* Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
* Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
* Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
* Meget sjælden (< 1/10.000)
* Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Amlodipin/valsartan/HCT’s sikkerhedsprofil, som er præsenteret herunder, er baseret på kliniske afprøvninger udført med amlodipin/valsartan/HCT og de kendte sikkerhedsprofiler af de individuelle komponenter amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid.

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af amlodipin/valsartan/HCT er blevet vurderet ved den maksimale dosis på 10 mg/320 mg/25 mg i et kontrolleret, kortvarigt (8 uger) klinisk studie med 2.271 patienter, af hvilke 582 fik valsartan i kombination med amlodipin og hydrochlorthiazid. Bivirkningerne var generelt af mild og forbigående karakter og krævede kun i sjældne tilfælde afbrydelse af behandlingen. De mest almindelige årsager til, at behandlingen blev afbrudt, var i dette aktivt kontrollerede kliniske studie med amlodipin/valsartan/HCT, svimmelhed og hypotension (0,7 %).

I det kontrollerede kliniske studie af 8 ugers varighed blev der ikke set nogle nye signifikante eller uventede bivirkninger med tripel-behandlingen sammenlignet med den kendte virkning af monoterapien eller samtidig behandling med to af komponenterne.

Ændringerne i laboratorieværdier, som blev set i det kontrollerede kliniske studie af 8 ugers varighed, var små og i overensstemmelse med den farmakologiske virkningsmekanisme for komponenterne i monoterapi. Tilstedeværelsen af valsartan i tripel-kombinationen mindskede den hypokaliæmiske virkning af hydrochlorthiazid.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger, som er opstillet efter systemorganklasser i henhold til MedDRA og hyppighed gælder for amlodipin/valsartan/HCT og amlodipin, valsartan og HCT individuelt.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasser i henhold til MedDRA** | **Bivirkninger** | **Frekvens** | | | |
| **Amlodipin/valsartan/**  **HCT** | **Amlodipin** | **Valsartan** | **HCT** |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper) | Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) | – | – | – | Ikke kendt |
| Blod og lymfesystem | Agranulocytose, knoglemarvssvigt | – | – | – | Meget sjælden |
| Nedsat hæmoglobin og hæmatokrit | – | – | Ikke kendt | – |
| Hæmolytisk anæmi | – | – | – | Meget sjælden |
| Leukopeni | – | Meget sjælden | – | Meget sjælden |
| Neutropeni | – | – | Ikke kendt | – |
| Trombocytopeni, sommetider med purpura | – | Meget sjælden | Ikke kendt | Sjælden |
| Aplastik anæmi | – | – | – | Ikke kendt |
| Immunsystemet | Overfølsomhed | – | Meget sjælden | Ikke kendt | Meget sjælden |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi | Ikke almindelig | – | – | – |
| Hyperkalcæmi | Ikke almindelig | – | – | Sjælden |
| Hyperglykæmi | – | Meget sjælden | – | Sjælden |
| Hyperlipidæmi | Ikke almindelig | – | – | – |
| Hyperurikæmi | Ikke almindelig | – | – | Almindelig |
| Hypokloræmisk alkalose | – | – | – | Meget sjælden |
| Hypokaliæmi | Almindelig | – | – | Meget almindelig |
| Hypomagnesiæmi | – | – | – | Almindelig |
| Hyponatriæmi | Ikke almindelig | – | – | Almindelig |
| Forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes | – | – | – | Sjælden |
| Psykiske forstyrrelser | Depression | – | Ikke almindelig | – | Sjælden |
| Insomni/ søvnforstyrrelser | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | Sjælden |
| Humørsvingninger | – | Ikke almindelig | – |  |
| Konfusion | – | Sjælden | – | – |
| Nervesystemet | Koordinationsbesvær | Ikke almindelig | – | – | – |
| Svimmelhed | Almindelig | Almindelig | – | Sjælden |
| Postural svimmelhed, svimmelhed ved aktivitet | Ikke almindelig | – | – | – |
| Smagsforstyrrelse | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Ekstrapyrimidalt syndrom | – | Ikke kendt | – | – |
| Hovedpine | Almindelig | Almindelig | – | Sjælden |
| Hypertoni | – | Meget sjælden | – | – |
| Sløvhed | Ikke almindelig | – | – | – |
| Paræstesi | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | Sjælden |
| Perifer neuropati, neuropati | Ikke almindelig | Meget sjælden | – | – |
| Døsighed | Ikke almindelig | Almindelig | – | – |
| Synkope | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Tremor | – | Ikke almindelig | – | – |
| Hypæstesi | – | Ikke almindelig | – | – |
| Øjne | Akut lukketvinklet glaukom | – | – | – | Ikke kendt |
| Synsforstyrrelser | – | Ikke almindelig | – | – |
| Nedsat syn | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | Sjælden |
| Choroidal effusion | – | – | – | Ikke kendt |
| Øre og labyrint | Tinnitus | – | Ikke almindelig | – | – |
| Vertigo | Ikke almindelig | – | Ikke almindelig | – |
| Hjerte | Palpitationer | – | Almindelig | – | – |
| Takykardi | Ikke almindelig | – | – | – |
| Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer) | – | Meget sjælden | – | Sjælden |
| Myokardieinfakt | – | Meget sjælden | – | – |
| Vaskulære sygdomme | Rødme | – | Almindelig | – | – |
| Hypotension | Almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Ortostatisk hypotension | Ikke almindelig | – | – | Almindelig |
| Flebitis, tromboflebitis | Ikke almindelig | – | – | – |
| Vaskulitis | – | Meget sjælden | Ikke kendt | – |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste | Ikke almindelig | Meget sjælden | Ikke almindelig | – |
| Dyspnø | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Respiratorisk distress, lungeødem, pneumonitis | – | – | – | Meget sjælden |
| Rhinitis | – | Ikke almindelig |  |  |
| Halsirritation | Ikke almindelig | – | – | – |
| Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4) | – | – | – | Meget sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Abdominalt ubehag, øvre abdominal­smerter | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden |
| Dårlig ånde | Ikke almindelig | – | – | – |
| Ændring i afføringsvaner | – | Ikke almindelig | – | – |
| Obstipation | – | – | – | Sjælden |
| Nedsat appetit | – | – | – | Almindelig |
| Diarré | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | Sjælden |
| Mundtørhed | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Dyspepsi | Almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Gastritis | – | Meget sjælden | – | – |
| Gingival hyperplasi | – | Meget sjælden | – | – |
| Kvalme | Ikke almindelig | Almindelig | – | Almindelig |
| Pankreatitis | – | Meget sjælden | – | Meget sjælden |
| Opkastning | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | Almindelig |
| Lever og galdeveje | Unormale leverfunktionstests, inklusive forhøjet bilirubin i blodet | – | Meget sjælden \*\* | Ikke kendt | – |
| Hepatitis | – | Meget sjælden | – | – |
| Intrahepatisk kolestase, gulsot | – | Meget sjælden | – | Sjælden |
| Hud og subkutane væv | Alopeci | – | Ikke almindelig | – |  |
| Angioødem | – | Meget sjælden | Ikke kendt | – |
| Bulløs dermatit | – | – | Ikke kendt | – |
| Kutane lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus | – | – | – | Meget sjælden |
| Erythema multiforme | – | Meget sjælden | – | Ikke kendt |
| Eksantem | – | Ikke almindelig | – | – |
| Hyperhidrose | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Lysfølsomhed\* |  | Meget sjælden | – | Sjælden |
| Pruritus | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt | – |
| Purpura | – | Ikke almindelig | – | Sjælden |
| Udslæt | – | Ikke almindelig | Ikke kendt | Almindelig |
| Misfarvning af huden | – | Ikke almindelig | – | – |
| Urticaria og andre former for udslæt | – | Meget sjælden | – | Almindelig |
| Nekrotiserende vasculitis, toksisk epidermal nekrolyse | – | Ikke kendt | – | Meget sjælden |
| Eksfoliativ dermatitis | – | Meget sjælden | – | – |
| Stevens-Johnson syndrom | – | Meget sjælden | – | – |
| Quinckes ødem | – | Meget sjælden | – | – |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi | – | Ikke almindelig | – | – |
| Rygsmerter | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Hævede led | Ikke almindelig | – | – | – |
| Muskelspasmer | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | Ikke kendt |
| Muskelsvaghed | Ikke almindelig | – | – | – |
| Myalgi | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt | – |
| Smerter i ekstremiteterne | Ikke almindelig | – | – | – |
| Hævede ankler | – | Almindelig | – | – |
| Nyrer og urinveje | Forhøjet kreatinin i blodet | Ikke almindelig | – | Ikke kendt | – |
| Vandladnings-forstyrrelse | – | Ikke almindelig | – | – |
| Nykturi | – | Ikke almindelig | – | – |
| Pollakiuri | Almindelig | Ikke almindelig |  |  |
| Renal dysfunktion | – | – | – | Ikke kendt |
| Akut nyresvigt | Ikke almindelig | – | – | Ikke kendt |
| Nyresvigt og nedsat nyrefunktion | – | – | Ikke kendt | Sjælden |
| Det reproduktive system og mammae | Impotens | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | Almindelig |
| Gynækomasti | – | Ikke almindelig | – | – |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Abasi, gangforstyrrelse | Ikke almindelig | – | – | – |
| Asteni | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | Ikke kendt |
| Ubehag, utilpashed | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Træthed | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | – |
| Ikke hjertebetingede brystsmerter | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Ødem | Almindelig | Almindelig | – | – |
| Smerte | – | Ikke almindelig | – | – |
| Pyreksi | – | – | – | Ikke kendt |
| Undersøgelser | Forhøjet lipidtal | – | – | – | Meget Almindelig |
| Forhøjet carbamid-niveau i blodet | Ikke almindelig | – | – | – |
| Forhøjet urinsyre i blodet | Ikke almindelig | – | – | – |
| Glykosuri | – | – | – | Sjælden |
| Nedsat kalium i blodet | Ikke almindelig | – | – | – |
| Forhøjet kalium i blodet | – | – | Ikke kendt | – |
| Vægtøgning | Ikke almindelig | Ikke almindelig | – | – |
| Vægttab | – | Ikke almindelig | – | – |

\* Se pkt. 4.4. Lysfølsomhed

\*\* Oftest som følge af kolestase

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger  
Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af amlodipin/valsartan/HCT. Det væsentligste symptom på overdosering af valsartan er risikoen for udtalt hypotension med svimmelhed. Overdosering af amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilation og risiko for refleks-takykardi. For amlodipin har der været indrapporteret udtalt og potentielt langvarigt systemisk hypotension, inklusive shock med dødelig udgang.

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om tilfælde af ikke-kardiogent lungeødem som følge af overdosering med amlodipin, hvilket kan forekomme med forsinket indtræden (24‑48 timer efter indtagelse), og som kræver ventilatorisk støtte. Indledende genoplivningstiltag (herunder væske-overload) for at opretholde perfusion og hjertevolumen kan være udløsende faktorer.

Behandling

*Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid*

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering af amlodipin/valsartan/HCT kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling, inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hævede ekstremiteter og opmærksomhed på cirkulerende væskevolumen og urinproduktion. En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokaden.

*Amlodipin*

Hvis overdoseringen er sket kort tid forinden, skal det overvejes at fremkalde opkastning eller foretage en maveskylning. Indgift af aktivt kul øjeblikkeligt eller op til 2 timer efter indtagelse af amlodipin har vist, at det signifikant nedsætter absorptionen af amlodipin hos raske frivillige.

Det regnes ikke for muligt at fjerne amlodipin ved hæmodialyse.

*Valsartan*

Det regnes ikke for muligt at fjerne valsartan ved hæmodialyse.

*Hydrochlorthiazid*

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloræmi) og hypovolæmi, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og døsighed. Hypokaliæmi kan resultere i muskelkramper og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalisglykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler.

Det er ikke fastlagt, i hvilket omfang hydrochlorthiazid kan fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Præparater der virker på renin-angiotensin systemet, angiotensin II-antagonister, andre kombinationer. ATC-kode: C 09 DX 01.

Virkningsmekanisme

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid "Krka" kombinerer tre antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister, valsartan tilhører klassen kaldet angiotensin II-antagonister, og hydrochlorthiazid tilhører klassen kaldet thiazid-diuretika. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

*Klinisk virkning og sikkerhed*

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid er blevet undersøgt i et dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie hos hypertensive patienter. 2.271 patienter med moderat til svær hypertension (hvor middel-baseline for systolisk/diastolisk blodtryk var 170/107 mmHg) fik behandling med amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochlorthiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg eller hydrochlorthiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Ved studiestart blev patienterne tildelt lavere doser af deres behandlingskombination, hvorefter de blev titreret til deres fulde behandlingsdosis i uge 2.

I uge 8 var gennemsnitsreduktionen i systolisk/diastolisk blodtryk 39,7/24,7 mmHg med amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid; 32,0/19,7 mmHg med valsartan/hydrochlorthiazid; 33,5/21,5 mmHg med amlodipin/valsartan, og 31,5/19,5 mmHg med amlodipin/hydro­chlorthiazid. Tripel-kombinationsbehandlingen var statistisk set bedre til at reducere systolisk og diastolisk blodtryk end hver af de tre kombinationsbehandlinger med to stoffer. Reduktionen i systolisk/diastolisk blodtryk med amlodipin/valsartan/hydrochlor­thiazid var 7,6/5,0 mmHg større end med valsartan/hydrochlorthiazid; 6,2/3,3 mmHg større end med amlodipin/valsartan og 8,2/5,3 mmHg større end med amlodipin/hydrochlor­thiazid. Den fulde blodtrykssænkende effekt blev opnået 2 uger efter, at patienterne fik den maksimale dosis af amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid. Et statistisk større antal af patienterne opnåede blodtrykskontrol (< 140/90 mmHg) med amlodipin/valsartan/hydro­chlorthiazid (71 %) sammenlignet med hver af de tre tokombinationsbehandlinger (45-54 %) (p< 0,0001).

I en undergruppe med 283 patienter, hvor der blev fokuseret på ambulatorisk blodtryksmonitorering, blev der observeret klinisk og statistisk større reduktioner i 24‑timers systolisk og diastolisk blodtryk ved tripel-kombinationsbehandlingen sammenlignet med valsartan/hydrochlorthiazid, valsartan/amlodipin, og hydrochlorthiazid/amlodipin.

Amlodipin

*Virkningsmekanisme*

Amlodipin-komponenten i amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid hæmmer den transmembranale indstrømning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskler, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk.

*Farmakodynamisk virkning*

Data fra eksperimentelle studier antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin og non-dihydropyridin bindingssteder. En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler.

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedat renal vaskulær modstand og øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasmaflow uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske studier af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dP/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotropisk effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske studier, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin er blevet undersøgt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronarterielidelse.

*Klinisk virkning og sikkerhed*

*Anvendelse til patienter med hypertension*

Et randomiseret, dobbeltblindet morbiditets-mortalitets studie kaldet ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i stedet for et thiaziddiuretikum, chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved let til moderat hypertension.

I alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre blev randomiseret og fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse, f.eks. tidligere myokardieinfarkt eller apopleksi (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstre ventrikel-hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktuel cigaretrygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var sammensat af dødelig koronarsygdom eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98; 95 % KI (0,90-1,07); p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere i amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % versus 7,7 %; RR 1,38; 95 % KI [1,25-1,52]; p < 0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96; 95 % KI [0,89-1,02]; p=0,20.

Valsartan

*Virkningsmekanisme*

Valsartan er en oral, aktiv, potent og specifik angiotensin II-receptorantagonist. Den virker selektivt på AT1-receptor-subtypen, som er ansvarlig for angiotensin II’s kendte virkninger.

*Klinisk virkning og sikkerhed*

Når valsartan gives til patienter med hypertension, sker der et fald i blodtrykket uden påvirkning af pulsen.

Ved administration af en enkelt oral dosis indsætter den antihypertensive virkning inden for 2 timer hos de fleste patienter. Den maksimale reduktion af blodtrykket opnås inden for 4-6 timer. Den antihypertensive effekt vedvarer i 24 timer efter administration. Ved gentagen dosering opnås den maksimale reduktion af blodtrykket normalt inden for 2‑4 uger.

Hydrochlorthiazid

*Virkningsmekanisme*

Thiaziddiuretikas virkningssted er primært i de distale konvolute tubuli. Det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i de distale konvolute tubuli er en højaffinitetsreceptor, som er påvist i cortex renalis. Thiaziders virkningsmåde er gennem hæmning af Na+Cl--symporteren, muligvis ved at konkurrere om C1--sitet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: direkte virkning gennem øgning af natrium- og chlorid-udskillelsen i omtrent samme omfang, og indirekte virkning gennem den diuretiske effekt, der reducerer plasmavolumenet med deraf følgende stigninger i plasma-renin aktivitet, aldosteron-udskillelse og kaliumtab i urin samt en reduktion i serumkalium.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder amlodipin/valsar­tan/hydro­chlorthiazid i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Andet: dobbeltblokade af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en ARB er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) og VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og ARB’er.

ACE-hæmmere og ARB’er bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati (se pkt. 4.4).

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en ARB hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af placecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR‑værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68‑4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en *risk set* *sampling*-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 %-KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

*Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid*

Efter oral administration af amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid hos voksne raske personer opnås peak-plasmakoncentrationer af amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid efter henholdsvis 6-8 timer, 3 timer og 2 timer. Absorptionshastigheden og absorptionsfraktionen af amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid fra amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid er de samme, som når de administreres som individuelle doseringer.

Amlodipin

*Absorption*

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås peak-plasmakoncentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er beregnet til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

*Fordeling*

Fordelingsvolumen er omkring 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende stof er bundet til plasmaproteiner.

*Biotransformation*

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter.

*Elimination*

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal eliminationshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. *Steady state*-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7‑8 dage. Ti procent uomdannet amlodipin og 60 % af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

Valsartan

*Absorption*

Efter oral administration af valsartan alene opnås valsartans peak-plasmakoncentration efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde nedsætter eksponering af valsartan (målt ved AUC) med ca. 40 % og peak-plasmakoncentrationen (Cmax) med ca. 50 %, men ca. 8 timer efter dosering er plasmakoncentrationen af valsartan den samme for den bespiste og fastende gruppe. Denne reduktion af AUC er dog ikke ledsaget af klinisk signifikant nedsat terapeutisk effekt, og valsartan kan derfor gives med eller uden føde.

*Fordeling*

*Steady state*-fordelingsvolumen af valsartan efter intravenøs administration er omkring 17 liter, hvilket tyder på, at valsartan ikke fordeles i udtalt grad i væv. Valsartan er i høj grad bundet til serumproteiner (94-97 %), hovedsageligt serumalbumin.

*Biotransformation*

Valsartan omdannes ikke i stor grad, da kun omkring 20 % af dosis genfindes som metabolitter. En hydroxymetabolit er blevet fundet i plasma ved lave koncentrationer (mindre end 10 % af valsartans AUC). Denne metabolit er farmakologisk inaktiv.

*Elimination*

Valsartan udviser multieksponentiel halveringskinetik (t½α < 1 time og t½ß omkring 9 timer). Valsartan udskilles primært i fæces (omkring 83 % af dosis) og i urin (omkring 13 % af dosis), hovedsageligt som uomdannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearence omkring 2 l/t og dets renale clearence er 0,62 l/t (ca. 30 % af den totale clearence). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydrochlorthiazid

*Absorption*

Efter en oral dosis absorberes af hydrochlorthiazid hurtigt (tmax omkring 2 timer). Stigningen i middel-AUC er lineær og proportional med dosis i det terapeutiske område.

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

*Fordeling*

Distributionsvolumenet er 4–8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40–70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erytrocytter, hvor niveauet af det er ca. 3 gange højere end i plasma.

*Biotransformation*

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsagligt som uomdannet stof.

*Elimination*

Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumulationen er minimal ved daglig dosering. Mere end 95 % af den absorberede dosis udkilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Særlige populationer

*Pædiatriske patienter (under 18 år)*

Der er ingen farmakokinetiske data tilgængelige for den pædiatriske population.

*Ældre (65 år og derover)*

Tiden til peak-plasmakoncentration af amlodipin er den samme for yngre og ældre patienter. Amlodipins clearence har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget areal under kurven (AUC) og øget eliminationshalveringstid. Middel systemisk AUC af valsartan er 70 % højere hos ældre end hos yngre. Derfor kræves forsigtighed, når dosis øges.

Systemisk eksponering af valsartan er lettere forhøjet hos ældre sammenlignet med yngre patienter, men dette har ikke vist sig at have nogen klinisk betydning.

Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre sammenlignet med unge, raske frivillige.

Eftersom de tre aktive stoffer er lige veltolererede hos yngre og ældre patienter, anbefales de normale doseringer (se pkt. 4.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik. Som det forventes for stoffer, hvor den renale clearance kun står for 30 % af den totale plasmaudskillelse, er der ikke set korrelation mellem nyrefunktion og valsartans systemiske eksponering.

Patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion kan derfor få normal startdosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakoncentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, patienter med anuri og patienter i dialyse (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Hos patienter med let til moderat kronisk leversygdom er den gennemsnitlige eksponering af valsartan (målt ved AUC-værdier) to gange højere end den, der er set hos raske frivillige (passet sammen efter alder, køn og vægt). På grund af indholdet af valsartan er amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorthiazid

I non-kliniske studier foretaget i adskillige dyrearter med amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, valsartan/hydrochlorthiazid, amlodipin/valsartan og amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid var der ikke bevis for systemisk toksicitet eller toksicitet i målorganet, der kunne påvirke udviklingen af amlodipin/valsartan/hydro­chlorthiazid til kliniske studier med mennesker negativt.

Der blev udført non-kliniske sikkerhedsstudier af op til 13 ugers varighed i rotter med amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid. Kombinationen resulterede i en forventet reduktion af røde blodlegemer (erytrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit og retikulocytter), stigning i serumurinstof, stigning i serumkreatinin, stigning i serumkalium, juxtaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrerne og fokale erosioner i maveslimhinden hos rotter. Alle disse ændringer var reversible efter en 4 ugers restitutionsperiode og blev anset for at være overdrevne farmakologiske effekter.

Kombinationen af amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid blev ikke testet for genotoksicitet eller karcinogent potentiale, da der ikke var evidens for interaktioner mellem disse stoffer, der har været på markedet længe. Amlodipin og valsartan er dog blevet testet individuelt for genotoksicitet og carcinogenicitet med negative resultater.

Amlodipin

*Reproduktionstoksikologi*

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

*Nedsat fertilitet*

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange\* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m2). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatider og Sertoliceller.

*Karcinogenicitet, mutagenicitet*

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange\* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m2) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

\*Baseret på en patient på 50 kg

Valsartan

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Hos rotter medførte toksiske doser (600 mg/kg/dag) til moderen i de sidste dage af drægtighedsperioden samt i dieperioden lavere overlevelse, lavere vægtforøgelse og forsinket udvikling (pinna-løsning og åbning af øregang) hos ungerne (se pkt. 4.6). Disse doser hos rotter (600 mg/kg/dag) er cirka 18 gange højere end den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

I non-kliniske sikkerhedsstudier med rotter forårsagede høje doser valsartan (200‑600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erytrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet carbamid samt renal tubulær hyperplasi og basofili hos hanner). Disse doser hos rotter (200 og 600 mg/kg/dag) er cirka 6 og 18 gange højere end den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

Hos silkeaber, som fik sammenlignelige doser, sås tilsvarende, men mere alvorlige ændringer, især i nyrerne, hvor der udvikledes nefropati, omfattende forhøjet carbamid og kreatinin.

Hypertrofi i de renale juxtaglomerulære celler sås også hos begge arter. Alle ændringer ansås for at være forårsaget af valsartans farmakologiske virkning, som især hos silkeaber giver forlænget hypotension. Hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler synes ikke at have relevans for mennesker, som får terapeutiske doser valsartan.

Hydrochlorthiazid

Der er fundet modstridende resultater vedrørende genotoksisk eller karcinogen effekt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K25

Croscarmellosenatrium

Natriumlaurilsulfat

Mannitol

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talcum

Jernoxid, rød (E172) *– kun for 10 mg/160 mg/12,5 mg og 10 mg/320 mg/25 mg*

Jernoxid, gul (E172) – *kun for 5 mg/160 mg/25 mg og 10 mg/160 mg/25 mg*

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (OPA/Alu/PVC//Alufolie): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 7×1, 10×1, 14×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 84×1, 90×1, 98×1 og 100×1 filmovertrukne tabletter i en æske.

Blister (OPA/Alu/PVC//Alufolie), Kalenderpakninger: 7, 14, 28, 56, 84, 98, 7×1, 14×1, 28×1, 56×1, 84×1 og 98×1 filmovertrukne tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5/160/12,5 mg: 60614

5/160/25 mg: 60615

10/160/12,5 mg: 60616

10/160/25 mg: 60617

10/320/25 mg: 60618

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. februar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. august 2024