

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Hvide, ovale, bikonvekse tabletter med facetteret kant, præget med "NVR" på den ene side og "VCL" på den anden side.

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 indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis af Imprida HCT er én tablet dagligt, som helst skal tages om morgenen.

Inden skift til Imprida HCT skal patienter være kontrolleret på stabile doser af monokomponenterne taget på samme tid. Doseringen af Imprida HCT skal baseres på doserne af de individuelle komponenter i kombinationen ved tidspunktet for omskiftningen.

Den maksimalt anbefalede dosis af Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Imprida HCT 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).

Nedsat leverfunktion

Pga. indholdet af valsartan er Imprida HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Den maximale anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase er 80 mg valsartan, og Imprida HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

Der er begrænset erfaring med brug af Imprida HCT 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 Imprida HCT, 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 Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er en begrænset mængde tilgængelig data for denne patientpopulation.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Imprida HCT til behandling af essential hypertension hos patienter under 18 år.

Indgivelsesmåde

Imprida HCT 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.
- Andet og tredje trimester i graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase.
- Alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anuri, og patienter i dialysebehandling.
- Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med væske- og/eller natriummangel

I et kontrolleret studie af 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 Imprida 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 Imprida HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som fx patienter, der får høje doser diuretika. Imprida HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Hvis der forekommer udtalt hypotension med Imprida HCT, skal patienten placeres i liggende rygstilling, og om nødvendigt skal der gives intravenøs infusion af normalt saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er stabiliseret.

Ændringer i serumelektrolytter

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

De modsat rettede effekter af valsartan 320 mg og hydrochlorthiazid 25 mg på kaliumniveauet i serum balancerede næsten hinanden hos mange patienter i det kontrollerede studie. Hos nogen 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.) kan ikke anbefales. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

Hydrochlorthiazid

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

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og 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 Imprida HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

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

Nedsat nyrefunktion

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Imprida HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Imprida 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

Der er ingen tilgængelige data om brug af Imprida HCT til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre.

Nyretransplantation

På nuværende tidspunkt er der ingen erfaring med sikkerheden ved brug af Imprida HCT til patienter, som kort tid forinden har modtaget nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Valsartan udskilles hovedsageligt uforandret via galden, mens amlodipin i udtalt grad metaboliseres i leveren. Den maximale anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase er 80 mg valsartan. Imprida HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

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 angiotensin-konverterende enzymhæmmere (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.

I et langtids-, placebo-kontrolleret studie (PRAISE-2) af 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.

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

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med alle andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA 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 AIIA 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 er påvirket af den primære lidelse. Imprida HCT anbefales derfor ikke 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 Imprida 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. Imprida HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Imprida 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 Imprida 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.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til en uge 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 prompte 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-antagonister. 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 Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er begrænset tilgængelig data for denne patientpopulation.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

Samtidig anvendelse af følgende stoffer anbefales ikke

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan og HCT	Lithium	Der er rapporteret reversible øgede serumkoncentrationer af lithium og toksicitet ved samtidig brug af ACE-hæmmere og thiazider som fx hydrochlorthiazid. Til trods for manglende erfaring med samtidig brug af valsartan og lithium frarådes denne kombination. Hvis kombinationen er en nødvendighed, anbefales tæt monitorering af lithiumniveauet i serum (se pkt. 4.4).
Valsartan	Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller 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 kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.
-----------	----------------------------------	--

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Amlodipin	<i>CYP3A4-hæmmere</i> (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritamovir)	Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f. eks. erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.
	<i>CYP3A4-inducerende stoffer</i> (antikrampemidler [fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon], rifampicin, perikum)	Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.
	<i>Simvastatin</i>	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.
	<i>Dantrolen (infusion)</i>	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	<i>Non-steroid-anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAID</i>	NSAID kan svække den antihypertensive virkning af både angiotensin-II antagonist og hydrochlorthiazid, når de administreres samtidigt. Derudover kan samtidig brug af Imprida 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	<i>Hæmmere af optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir)</i>	Resultatet af et <i>in vitro</i> 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	<i>Alkohol, barbiturater og narkosemidler</i>	Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtryksænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.
	<i>Amantadin</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.
	<i>Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet</i>	Antikolinerge midler (fx 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.
	<i>Antidiabetika (fx insulin og orale midler) – Metformin</i>	Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika. Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.
	<i>Betablokkere og diazoxid</i>	Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
	<i>Ciclosporin</i>	Anvendelse samtidig med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer.
	<i>Cytotoksiske midler</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
	<i>Digoxin og andre digitalisglykosider</i>	Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier.
	<i>Kontraststoffer med iod</i>	I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.
	<i>Ionbytterresiner</i>	Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.

<i>Lægemidler der påvirker serumkalium</i>	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.
<i>Lægemidler der påvirker serumnatrium</i>	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.
<i>Lægemidler som kan forårsage torsades de pointes</i>	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.
<i>Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)</i>	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
<i>Methyldopa</i>	Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.
<i>Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (fx tubocurarin)</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.
<i>Andre antihypertensiva</i>	Thiazider øger den antihypertensive virkning af andre antihypertensiva (fx guanethidin, methyldopa, betablokkere, vasodilatorer, calciumantagonister, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister (ARBer) og direkte reninhæmmere [DRIer]).
<i>Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)</i>	Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.
<i>D-vitamin og calciumsalte</i>	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 (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Ingen interaktioner

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan	<i>Andre</i> (cimitiden, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin, glibenclamid)	Der er ikke fundet klinisk signifikante interaktioner mellem valsartan monoterapi og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin og glibenclamid. Nogle af disse substanser kan interagere med hydrochlorthiazidkomponenten i Imprida HCT (se interaktioner relateret til HCT)
Amlodipin	<i>Andre</i>	I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

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-antagonister (AIIA) i første trimester af en graviditet (se pkt. 4.4). Brug af AIIA 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-antagonister (AIIA), men lignende risici eksisterer muligvis for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA 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 AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Det er velkendt, at eksponering for AIIA-behandling under andet og tredje trimester af graviditeten medfører toksicitet på humane fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, kranial 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 AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget en AIIA, 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 Imprida HCT til gravide kvinder. Baseret på eksisterende data med komponenterne anbefales brug af Imprida HCT ikke under første trimester og er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester.

Amning

Der foreligger ingen dokumentation vedrørende brug af valsartan og/eller amlodipin under amning. Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Brug af Imprida HCT frarådes under amning. Hvis Imprida 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 Imprida 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 eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

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

Information om Imprida HCT

Sikkerheden af Imprida HCT er blevet vurderet ved den maksimale dosis på 10 mg/320 mg/25 mg i et kontrolleret, kortvarigt (8 uger) klinisk forsøg 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 kontrollerede kliniske forsøg med Imprida HCT svimmelhed og hypotension (0,7 %).

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

Ændringerne i laboratorieværdier, som blev set i det kontrollerede kliniske forsøg af 8 ugers varighed, var små og i overensstemmelse med de farmakologiske virkningsmekanisme for komponenterne i monoterapi. Til stedeværelsen af valsartan i trippelkombinationen mindskede den hypokaliæmiske virkning af hydrochlorthiazid.

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

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan- klasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Blod og lymfesystem	Agranulocytose, knoglemarvsdepression	--	--	--	Meget sjælden
	Fald i hæmoglobinniveau, fald i hæmatokrit	--	--	Ikke kendt	--
	Hæmolytisk anæmi	--	--	--	Meget sjælden
	Leukopeni	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Neutropeni	--	--	Ikke kendt	--
	Trombocytopeni, sometider med purpura	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Sjælden
	Aplastisk anæmi	--	--	--	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	Ikke almindelig	--	--	--
	Hyperkalcaemi	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	--	--	--	Sjælden
	Insomni/søvnforstyrrelser	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
	Humørsvingninger	--	Ikke almindelig	--	--
Nervesystemet	Koordinationsbesvær	Ikke almindelig	--	--	--
	Svimmelhed	Almindelig	Almindelig	--	Sjælden
	Postural svimmelhed, svimmelhed ved aktivitet	Ikke almindelig	--	--	--
	Smagsforstyrrelse	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Extrapyramidal 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	--	--
Øjne	Akut lukketvinklet glaukom	--	--	--	Ikke kendt
	Nedsat syn	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
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
	Myokardieinfarkt	--	Meget sjælden	--	--
Vaskulære sygdomme	Rødmen	--	Almindelig	--	--
	Hypotension	Almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig	--	--	Almindelig
	Flebitis, tromboflebitis	Ikke almindelig	--	--	--
	Vasculitis	--	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	--	--	--
Mave-tarmkanalen	Abdominalt ubehag, øvre mavesmerter	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	--	--
	Tandkødsfortykkelse	--	Meget sjælden	--	--
	Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	--	Almindelig
	Pankreatitis	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjede leverenzymmer, inklusive forhøjet serumbilirubin	--	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	--
	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus	--	--	--	Meget sjælden
	Erythema multiforme	--	Meget sjælden	--	Ikke kendt
	Exantem	--	Ikke almindelig	--	--
	Hyperhidrose	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Lysfølsomhed*	--	--	--	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 vaskulitis, toksisk epidermal nekrolyse	--	--	--	Meget sjælden
	Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	--	Ikke almindelig	--
Rygsmarter		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	--
Smerte i ekstremiteterne		Ikke almindelig	--	--	--
Nyrer og urinveje	Forhøjet serumkreatinin	Ikke almindelig	--	Ikke kendt	--
	Vandladningsforstyrrelse	--	Ikke almindelig	--	--
	Natlig vandladning	--	Ikke almindelig	--	--
	Pollakisuri	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 administrationsstedet	Abasi, gangforstyrrelse	Ikke almindelig	--	--	--
	Asteni	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Ikke kendt
	Ubehag, utilpashed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Træthed	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	--
	Ikke hjertebetinget brystsmerte	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ødem	Almindelig	Almindelig	--	--
	Smerte	--	Ikke almindelig	--	--
	Pyreksi	--	--	--	Ikke kendt
Studier	Forhøjet lipidtal		--		Meget almindelig
	Forhøjet carbamid-niveau i blodet	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet urinsyre i blodet	Ikke almindelig	--	--	
	Glukosuri				Sjælden
	Nedsat serumkalium	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet serumkalium	--	--	Ikke kendt	--
	Vægtøgning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Vægttab	--	Ikke almindelig	--	--

* Se pkt. 4.4. Lysfølsomhed

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af Imprida 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.

Behandling

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

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

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonist, almindelig (valsartan), kombination med dihydropyridinderivater (amlodipin) og thiazid diuretika (hydrochlorthiazid), ATC-kode: C09DX01 valsartan, amlodipin og hydrochlorthiazid.

Imprida HCT 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

Imprida HCT 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 forsøgsstart 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 Imprida HCT; 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. Trippelkombinationsbehandlingen 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 Imprida HCT 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 blodtryksænkende effekt blev opnået 2 uger efter, at patienterne fik den maksimale dosis af Imprida HCT. Et statistisk signifikant større antal af patienterne opnåede blodtryksskontrol (<140/90 mmHg) med Imprida HCT (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 trippelkombinationsbehandlingen sammenlignet med valsartan/hydrochlorthiazid, valsartan/amlodipin, og hydrochlorthiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipin-komponenten i Imprida HCT 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. Data fra dyreforsøg antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-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 nedad renal vaskulær modstand og øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal *plasma flow*, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Valsartan

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.

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 vedværes i 24 timer efter administration. Ved gentagen dosering opnås den maksimale reduktion af blodtrykket normalt inden for 2-4 uger.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretika 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 højjaffinitetsreceptor, som er påvist i cortex renalis. Thiazidens virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻-symporteren, muligvis ved at konkurrere om Cl⁻-sitet, hvorved elektrolyttransportmekanismerne påvirkes: direkte virkning gennem øgning af natrium- og chloridudskillelsen i omtrent samme omfang, og indirekte virkning gennem den diuretiske effekt, der reducerer plasmavolumenet med deraf følgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og kaliumtab i urin samt en reduktion i serumkalium.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Imprida HCT hos alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

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

Amlodipin

Absorption: Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal 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.

Distribution: 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.

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

Valsartan

Absorption: Efter oral administration af valsartan alene opnås valsartans maksimale plasmakoncentration efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde nedsætter eksponering af valsartan (målt ved AUC) med ca. 40 % og plasmakoncentrationen (C_{\max}) med ca. 50 %. Selv ca. 8 timer efter dosering er plasmakoncentrationen af valsartan den samme for den bispiste 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.

Distribution: 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.

Udskillelse: Valsartan udskilles primært i fæces (omkring 83 % af dosis) og i urin (omkring 13 % af dosis) hovedsageligt som uomodannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearance omkring 2 l/t og dets renale clearance er 0,62 l/t (ca. 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydrochlorthiazid

Absorption: Efter en oral dosis absorberes af hydrochlorthiazid hurtigt (t_{\max} 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.

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

Biotransformation: Hydrochlorthiazid udskilles hovedsagligt som uomdannet stof.

Udskillelse: 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 akkumuleringen er minimal ved daglig dosering. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles 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 maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for yngre og ældre patienter. Amlodipins clearance 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 at have nogen klinisk betydning.

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

Eftersom de tre aktive stoffer er lige veltolererede hos yngre og ældre patienter anbefales de normale doseringer.

Nedsat nyrefunktion

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

Patienter med mildt 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. Imprida HCT er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, patienter med anuri og patienter i dialyse (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion 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 Imprida HCT kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt 4.2 og 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorthiazid

I prækliniske studier foretaget i adskillige dyrearter med amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, valsartan/hydrochlorthiazid, amlodipin/valsartan og amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid (Imprida HCT), var der ikke bevis for systemisk toksicitet eller toksicitet i målorganet, der skadelig kunne påvirke udviklingen af Imprida HCT til kliniske forsøg med mennesker.

Der blev udført prækliniske sikkerhedsstudier af op til 13 ugers varighed i rotter med amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid. Kombinationen resulterede i en forventet reduktion af røde blodlegemer (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit og retikulocytter), stigning i serumurininstof, stigning i serumkreatinin, stigning i serumkalium, juxtaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene 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 carcinogenicitet, da der ikke var evidens for interaktioner mellem disse stoffer, der har været på markedet længe. Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid 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 spermatiser 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

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

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 prækliniske sikkerhedsstudier med rotter forårsagede høje doser valsartan (200-600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erythrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet plasma-urinstof, 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/m^2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

Hos silkeaber, som fik lignende doser, sås tilsvarende, men mere alvorlige ændringer, især i nyrene, hvor der udvikledes nefropati, som omfattede forhøjet urinstof 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Crospovidon

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 4000

Talcum

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC-bliester. Én blister indeholder 7, 10 eller 14 filmovertrukne tabletter.
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter.

Perforerede PVC/PVDC-enkelt dosisblister til hospitalsbrug:
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/001-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

15.10.2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Svagt gule, ovale, bikonvekse tabletter med facetteret kant, præget med "NVR" på den ene side og "VDL" på den anden side.

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 indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis af Imprida HCT er én tablet dagligt, som helst skal tages om morgenen.

Inden skift til Imprida HCT skal patienter være kontrolleret på stabile doser af monokomponenterne taget på samme tid. Doseringen af Imprida HCT skal baseres på doserne af de individuelle komponenter i kombinationen ved tidspunktet for omskiftningen.

Den maksimalt anbefalede dosis af Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Imprida HCT 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).

Nedsat leverfunktion

Pga. indholdet af valsartan er Imprida HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Den maximale anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase er 80 mg valsartan, og Imprida HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

Der er begrænset erfaring med brug af Imprida HCT 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 Imprida HCT, 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 Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er en begrænset mængde tilgængelig data for denne patientpopulation.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Imprida HCT til behandling af essential hypertension hos patienter under 18 år.

Indgivelsesmåde

Imprida HCT 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.
- Andet og tredje trimester i graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase.
- Alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anuri, og patienter i dialysebehandling.
- Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med væske- og/eller natriummangel

I et kontrolleret studie af 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 Imprida 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 Imprida HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som fx patienter, der får høje doser diuretika. Imprida HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Hvis der forekommer udtalt hypotension med Imprida HCT, skal patienten placeres i liggende rygstilling, og om nødvendigt skal der gives intravenøs infusion af normalt saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er stabiliseret.

Ændringer i serumelektrolytter

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

De modsat rettede effekter af valsartan 320 mg og hydrochlorthiazid 25 mg på kaliumniveauet i serum balancerede næsten hinanden hos mange patienter i det kontrollerede studie. Hos nogen 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.) kan ikke anbefales. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

Hydrochlorthiazid

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

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og 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 Imprida HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

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

Nedsat nyrefunktion

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Imprida HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Imprida 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

Der er ingen tilgængelige data om brug af Imprida HCT til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre.

Nyretransplantation

På nuværende tidspunkt er der ingen erfaring med sikkerheden ved brug af Imprida HCT til patienter, som kort tid forinden har modtaget nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Valsartan udskilles hovedsageligt uforandret via galden, mens amlodipin i udtalt grad metaboliseres i leveren. Den maximale anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase er 80 mg valsartan. Imprida HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

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 angiotensin-konverterende enzymhæmmere (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.

I et langtids-, placebo-kontrolleret studie (PRAISE-2) af 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.

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

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med alle andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA 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 AIIA 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 er påvirket af den primære lidelse. Imprida HCT anbefales derfor ikke 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 Imprida 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. Imprida HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Imprida 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 Imprida 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.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til en uge 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 prompte 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-antagonister. 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 Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er begrænset tilgængelig data for denne patientpopulation.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

Samtidig anvendelse af følgende stoffer anbefales ikke

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan og HCT	Lithium	Der er rapporteret reversible øgede serumkoncentrationer af lithium og toksicitet ved samtidig brug af ACE-hæmmere og thiazider som fx hydrochlorthiazid. Til trods for manglende erfaring med samtidig brug af valsartan og lithium frarådes denne kombination. Hvis kombinationen er en nødvendighed, anbefales tæt monitorering af lithiumniveauet i serum (se pkt. 4.4).
Valsartan	Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller 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 kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.
-----------	----------------------------------	--

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Amlodipin	<i>CYP3A4-hæmmere</i> (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritamovir)	Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f. eks. erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.
	<i>CYP3A4-inducerende stoffer</i> (antikrampemidler [fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon], rifampicin, perikum)	Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.
	<i>Simvastatin</i>	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.
	<i>Dantrolen (infusion)</i>	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	<i>Non-steroid-anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAID</i>	NSAID kan svække den antihypertensive virkning af både angiotensin-II antagonist og hydrochlorthiazid, når de administreres samtidigt. Derudover kan samtidig brug af Imprida 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	<i>Hæmmere af optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir)</i>	Resultatet af et <i>in vitro</i> 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	<i>Alkohol, barbiturater og narkosemidler</i>	Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtryksænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.
	<i>Amantadin</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.
	<i>Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet</i>	Antikolinerge midler (fx 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.
	<i>Antidiabetika (fx insulin og orale midler) – Metformin</i>	Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika. Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.
	<i>Betablokkere og diazoxid</i>	Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
	<i>Ciclosporin</i>	Anvendelse samtidig med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer.
	<i>Cytotoksiske midler</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
	<i>Digoxin og andre digitalisglykosider</i>	Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier.
	<i>Kontraststoffer med iod</i>	I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.
	<i>Ionbytterresiner</i>	Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.

<i>Lægemidler der påvirker serumkalium</i>	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.
<i>Lægemidler der påvirker serumnatrium</i>	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.
<i>Lægemidler som kan forårsage torsades de pointes</i>	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.
<i>Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)</i>	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
<i>Methyldopa</i>	Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.
<i>Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (fx tubocurarin)</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.
<i>Andre antihypertensiva</i>	Thiazider øger den antihypertensive virkning af andre antihypertensiva (fx guanethidin, methyldopa, betablokkere, vasodilatorer, calciumantagonister, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister (ARBer) og direkte reninhæmmere [DRIer]).
<i>Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)</i>	Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.
<i>D-vitamin og calciumsalte</i>	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 (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Ingen interaktioner

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan	<i>Andre</i> (cimitiden, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin, glibenclamid)	Der er ikke fundet klinisk signifikante interaktioner mellem valsartan monoterapi og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin og glibenclamid. Nogle af disse substanser kan interagere med hydrochlorthiazidkomponenten i Imprida HCT (se interaktioner relateret til HCT)
Amlodipin	<i>Andre</i>	I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

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-antagonister (AIIA) i første trimester af en graviditet (se pkt. 4.4). Brug af AIIA 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-antagonister (AIIA), men lignende risici eksisterer muligvis for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA 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 AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Det er velkendt, at eksponering for AIIA-behandling under andet og tredje trimester af graviditeten medfører toksicitet på humane fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, kranial 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 AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget en AIIA, 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 Imprida HCT til gravide kvinder. Baseret på eksisterende data med komponenterne anbefales brug af Imprida HCT ikke under første trimester og er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester.

Amning

Der foreligger ingen dokumentation vedrørende brug af valsartan og/eller amlodipin under amning. Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Brug af Imprida HCT frarådes under amning. Hvis Imprida 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 Imprida 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 eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

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

Information om Imprida HCT

Sikkerheden af Imprida HCT er blevet vurderet ved den maksimale dosis på 10 mg/320 mg/25 mg i et kontrolleret, kortvarigt (8 uger) klinisk forsøg 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 kontrollerede kliniske forsøg med Imprida HCT svimmelhed og hypotension (0,7 %).

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

Ændringerne i laboratorieværdier, som blev set i det kontrollerede kliniske forsøg af 8 ugers varighed, var små og i overensstemmelse med de farmakologiske virkningsmekanisme for komponenterne i monoterapi. Til stedevarelsen af valsartan i trippelkombinationen mindskede den hypokaliæmiske virkning af hydrochlorthiazid.

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

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan- klasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Blod og lymfesystem	Agranulocytose, knoglemarvsdepression	--	--	--	Meget sjælden
	Fald i hæmoglobinniveau, fald i hæmatokrit	--	--	Ikke kendt	--
	Hæmolytisk anæmi	--	--	--	Meget sjælden
	Leukopeni	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Neutropeni	--	--	Ikke kendt	--
	Trombocytopeni, sometider med purpura	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Sjælden
	Aplastisk anæmi	--	--	--	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	Ikke almindelig	--	--	--
	Hyperkalcaemi	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	--	--	--	Sjælden
	Insomni/søvnforstyrrelser	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
	Humørsvingninger	--	Ikke almindelig	--	--

Nervesystemet	Koordinationsbesvær	Ikke almindelig	--	--	--
	Svimmelhed	Almindelig	Almindelig	--	Sjælden
	Postural svimmelhed, svimmelhed ved aktivitet	Ikke almindelig	--	--	--
	Smagsforstyrrelse	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Extrapyramidal 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	--	--
Øjne	Akut lukketvinklet glaukom	--	--	--	Ikke kendt
	Nedsat syn	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
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
	Myokardieinfarkt	--	Meget sjælden	--	--
Vaskulære sygdomme	Rødmen	--	Almindelig	--	--
	Hypotension	Almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig	--	--	Almindelig
	Flebitis, tromboflebitis	Ikke almindelig	--	--	--
	Vasculitis	--	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	--	--	--
Mave-tarmkanalen	Abdominalt ubehag, øvre mavesmerter	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	--	--
	Tandkødsfortykkelse	--	Meget sjælden	--	--
	Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	--	Almindelig
	Pankreatitis	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjede leverenzzymer, inklusive forhøjet serumbilirubin	--	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	--
	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus	--	--	--	Meget sjælden
	Erythema multiforme	--	Meget sjælden	--	Ikke kendt
	Exantem	--	Ikke almindelig	--	--
	Hyperhidrose	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Lysfølsomhed*	--	--	--	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 vaskulitis, toksisk epidermal nekrolyse	--	--	--	Meget sjælden
	Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	--	Ikke almindelig	--
Rygsmarter		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	--
Smerte i ekstremiteterne		Ikke almindelig	--	--	--
Nyrer og urinveje	Forhøjet serumkreatinin	Ikke almindelig	--	Ikke kendt	--
	Vandladningsforstyrrelse	--	Ikke almindelig	--	--
	Natlig vandladning	--	Ikke almindelig	--	--
	Pollakisuri	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 administrationsstedet	Abasi, gangforstyrrelse	Ikke almindelig	--	--	--
	Asteni	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Ikke kendt
	Ubehag, utilpashed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Træthed	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	--
	Ikke hjertebetaget brystsmerte	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ødem	Almindelig	Almindelig	--	--
	Smerte	--	Ikke almindelig	--	--
	Pyreksi	--	--	--	Ikke kendt
Studier	Forhøjet lipidtal		--		Meget almindelig
	Forhøjet carbamid-niveau i blodet	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet urinsyre i blodet	Ikke almindelig	--	--	
	Glukosuri				Sjælden
	Nedsat serumkalium	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet serumkalium	--	--	Ikke kendt	--
	Vægtøgning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Vægttab	--	Ikke almindelig	--	--

* Se pkt. 4.4. Lysfølsomhed

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af Imprida 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.

Behandling

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

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

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonist, almindelig (valsartan), kombination med dihydropyridinderivater (amlodipin) og thiazid diuretika (hydrochlorthiazid), ATC-kode: C09DX01 valsartan, amlodipin og hydrochlorthiazid.

Imprida HCT 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

Imprida HCT 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 forsøgsstart 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 Imprida HCT; 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. Trippelkombinationsbehandlingen 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 Imprida HCT 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 blodtryksænkende effekt blev opnået 2 uger efter, at patienterne fik den maksimale dosis af Imprida HCT. Et statistisk signifikant større antal af patienterne opnåede blodtryksskontrol (<140/90 mmHg) med Imprida HCT (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 trippelkombinationsbehandlingen sammenlignet med valsartan/hydrochlorthiazid, valsartan/amlodipin, og hydrochlorthiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipin-komponenten i Imprida HCT 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. Data fra dyreforsøg antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-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 nedad renal vaskulær modstand og øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal *plasma flow*, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Valsartan

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.

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 vedværes i 24 timer efter administration. Ved gentagen dosering opnås den maksimale reduktion af blodtrykket normalt inden for 2-4 uger.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretika 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 højjaffinitetsreceptor, som er påvist i cortex renalis. Thiazidens virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻-symporteren, muligvis ved at konkurrere om Cl⁻-sitet, hvorved elektrolyttransportmekanismerne påvirkes: direkte virkning gennem øgning af natrium- og chloridudskillelsen i omtrent samme omfang, og indirekte virkning gennem den diuretiske effekt, der reducerer plasmavolumenet med deraf følgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og kaliumtab i urin samt en reduktion i serumkalium.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Imprida HCT hos alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Efter oral administration af Imprida HCT hos voksne raske personer, opnås peak plasma koncentrationer af amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid efter henholdsvis 6-8 timer, 3 timer, og 2 timer. Absorptions hastigheden og absorptionsfraktionen af amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid fra Imprida HCT er de samme, som når de administreres som individuelle doseringer.

Amlodipin

Absorption: Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal 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.

Distribution: 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.

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

Valsartan

Absorption: Efter oral administration af valsartan alene opnås valsartans maksimale plasmakoncentration efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde nedsætter eksponering af valsartan (målt ved AUC) med ca. 40 % og plasmakoncentrationen (C_{max}) med ca. 50 %. Selv 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.

Distribution: 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.

Udskillelse: Valsartan udskilles primært i fæces (omkring 83 % af dosis) og i urin (omkring 13 % af dosis) hovedsageligt som uomodannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearance omkring 2 l/t og dets renale clearance er 0,62 l/t (ca. 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydrochlorthiazid

Absorption: Efter en oral dosis absorberes af hydrochlorthiazid hurtigt (t_{\max} 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.

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

Biotransformation: Hydrochlorthiazid udskilles hovedsagligt som uomdannet stof.

Udskillelse: 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 akkumuleringen er minimal ved daglig dosering. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles 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 maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for yngre og ældre patienter. Amlodipins clearance 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 at have nogen klinisk betydning.

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

Eftersom de tre aktive stoffer er lige veltolererede hos yngre og ældre patienter anbefales de normale doseringer.

Nedsat nyrefunktion

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

Patienter med mildt 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. Imprida HCT er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, patienter med anuri og patienter i dialyse (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion 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 Imprida HCT kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt 4.2 og 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorthiazid

I prækliniske studier foretaget i adskillige dyrearter med amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, valsartan/hydrochlorthiazid, amlodipin/valsartan og amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid (Imprida HCT), var der ikke bevis for systemisk toksicitet eller toksicitet i målorganet, der skadelig kunne påvirke udviklingen af Imprida HCT til kliniske forsøg med mennesker.

Der blev udført prækliniske sikkerhedsstudier af op til 13 ugers varighed i rotter med amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid. Kombinationen resulterede i en forventet reduktion af røde blodlegemer (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit og retikulocytter), stigning i serumurinstof, stigning i serumkreatinin, stigning i serumkalium, juxtaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene 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 carcinogenicitet, da der ikke var evidens for interaktioner mellem disse stoffer, der har været på markedet længe. Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid 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 spermatiser 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

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

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/m^2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

I prækliniske sikkerhedsstudier med rotter forårsagede høje doser valsartan (200-600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erythrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet plasma-urinstof, 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/m^2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

Hos silkeaber, som fik lignende doser, sås tilsvarende, men mere alvorlige ændringer, især i nyrerne, hvor der udvikledes nefropati, som omfattede forhøjet urinstof 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol 4000
Talcum
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC-bliester. Én blister indeholder 7, 10 eller 14 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.

Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter.

Perforerede PVC/PVDC-enkeltdosisbliester til hospitalsbrug:

Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.

Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/013-024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

15.10.2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Gule, ovale, bikonvekse tabletter med facetteret kant, præget med "NVR" på den ene side og "VEL" på den anden side.

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 indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis af Imprida HCT er én tablet dagligt, som helst skal tages om morgenen.

Inden skift til Imprida HCT skal patienter være kontrolleret på stabile doser af monokomponenterne taget på samme tid. Doseringen af Imprida HCT skal baseres på doserne af de individuelle komponenter i kombinationen ved tidspunktet for omskiftningen.

Den maksimalt anbefalede dosis af Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Imprida HCT 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).

Nedsat leverfunktion

Pga. indholdet af valsartan er Imprida HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Den maximale anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase er 80 mg valsartan, og Imprida HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

Der er begrænset erfaring med brug af Imprida HCT 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 Imprida HCT, 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 Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er en begrænset mængde tilgængelig data for denne patientpopulation.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Imprida HCT til behandling af essential hypertension hos patienter under 18 år.

Indgivelsesmåde

Imprida HCT 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.
- Andet og tredje trimester i graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase.
- Alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anuri, og patienter i dialysebehandling.
- Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med væske- og/eller natriummangel

I et kontrolleret studie af 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 Imprida 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 Imprida HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som fx patienter, der får høje doser diuretika. Imprida HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Hvis der forekommer udtalt hypotension med Imprida HCT, skal patienten placeres i liggende rygstilling, og om nødvendigt skal der gives intravenøs infusion af normalt saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er stabiliseret.

Ændringer i serumelektrolytter

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

De modsat rettede effekter af valsartan 320 mg og hydrochlorthiazid 25 mg på kaliumniveauet i serum balancerede næsten hinanden hos mange patienter i det kontrollerede studie. Hos nogen 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.) kan ikke anbefales. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

Hydrochlorthiazid

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

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og 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 Imprida HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

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

Nedsat nyrefunktion

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Imprida HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Imprida 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

Der er ingen tilgængelige data om brug af Imprida HCT til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre.

Nyretransplantation

På nuværende tidspunkt er der ingen erfaring med sikkerheden ved brug af Imprida HCT til patienter, som kort tid forinden har modtaget nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Valsartan udskilles hovedsageligt uforandret via galden, mens amlodipin i udtalt grad metaboliseres i leveren. Den maximale anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase er 80 mg valsartan. Imprida HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

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 angiotensin-konverterende enzymhæmmere (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.

I et langtids-, placebo-kontrolleret studie (PRAISE-2) af 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.

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

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med alle andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA 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 AIIA 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 er påvirket af den primære lidelse. Imprida HCT anbefales derfor ikke 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 Imprida 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. Imprida HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Imprida 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 Imprida 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.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til en uge 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 prompte 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-antagonister. 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 Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er begrænset tilgængelig data for denne patientpopulation.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

Samtidig anvendelse af følgende stoffer anbefales ikke

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan og HCT	Lithium	Der er rapporteret reversible øgede serumkoncentrationer af lithium og toksicitet ved samtidig brug af ACE-hæmmere og thiazider som fx hydrochlorthiazid. Til trods for manglende erfaring med samtidig brug af valsartan og lithium frarådes denne kombination. Hvis kombinationen er en nødvendighed, anbefales tæt monitorering af lithiumniveauet i serum (se pkt. 4.4).
Valsartan	Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller 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 kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.
-----------	----------------------------------	--

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Amlodipin	<i>CYP3A4-hæmmere</i> (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritamovir)	Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f. eks. erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.
	<i>CYP3A4-inducerende stoffer</i> (antikrampemidler [fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon], rifampicin, perikum)	Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.
	<i>Simvastatin</i>	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.
	<i>Dantrolen (infusion)</i>	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	<i>Non-steroid-anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAID</i>	NSAID kan svække den antihypertensive virkning af både angiotensin-II antagonist og hydrochlorthiazid, når de administreres samtidigt. Derudover kan samtidig brug af Imprida 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	<i>Hæmmere af optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir)</i>	Resultatet af et <i>in vitro</i> 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	<i>Alkohol, barbiturater og narkosemidler</i>	Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtryksænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.
	<i>Amantadin</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.
	<i>Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet</i>	Antikolinerge midler (fx 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.
	<i>Antidiabetika (fx insulin og orale midler) – Metformin</i>	Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika. Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.
	<i>Betablokkere og diazoxid</i>	Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
	<i>Ciclosporin</i>	Anvendelse samtidig med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer.
	<i>Cytotoksiske midler</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
	<i>Digoxin og andre digitalisglykosider</i>	Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier.
	<i>Kontraststoffer med iod</i>	I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.
	<i>Ionbytterresiner</i>	Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.

<i>Lægemidler der påvirker serumkalium</i>	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.
<i>Lægemidler der påvirker serumnatrium</i>	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.
<i>Lægemidler som kan forårsage torsades de pointes</i>	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.
<i>Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)</i>	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
<i>Methyldopa</i>	Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.
<i>Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (fx tubocurarin)</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.
<i>Andre antihypertensiva</i>	Thiazider øger den antihypertensive virkning af andre antihypertensiva (fx guanethidin, methyldopa, betablokkere, vasodilatorer, calciumantagonister, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister (ARBer) og direkte reninhæmmere [DRIer]).
<i>Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)</i>	Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.
<i>D-vitamin og calciumsalte</i>	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 (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Ingen interaktioner

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan	<i>Andre</i> (cimitiden, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin, glibenclamid)	Der er ikke fundet klinisk signifikante interaktioner mellem valsartan monoterapi og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin og glibenclamid. Nogle af disse substanser kan interagere med hydrochlorthiazidkomponenten i Imprida HCT (se interaktioner relateret til HCT)
Amlodipin	<i>Andre</i>	I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

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-antagonister (AIIA) i første trimester af en graviditet (se pkt. 4.4). Brug af AIIA 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-antagonister (AIIA), men lignende risici eksisterer muligvis for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA 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 AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Det er velkendt, at eksponering for AIIA-behandling under andet og tredje trimester af graviditeten medfører toksicitet på humane fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, kranial 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 AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget en AIIA, 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 Imprida HCT til gravide kvinder. Baseret på eksisterende data med komponenterne anbefales brug af Imprida HCT ikke under første trimester og er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester.

Amning

Der foreligger ingen dokumentation vedrørende brug af valsartan og/eller amlodipin under amning. Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Brug af Imprida HCT frarådes under amning. Hvis Imprida 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 Imprida 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 eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

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

Information om Imprida HCT

Sikkerheden af Imprida HCT er blevet vurderet ved den maksimale dosis på 10 mg/320 mg/25 mg i et kontrolleret, kortvarigt (8 uger) klinisk forsøg 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 kontrollerede kliniske forsøg med Imprida HCT svimmelhed og hypotension (0,7 %).

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

Ændringerne i laboratorieværdier, som blev set i det kontrollerede kliniske forsøg af 8 ugers varighed, var små og i overensstemmelse med de farmakologiske virkningsmekanisme for komponenterne i monoterapi. Til stedevarelsen af valsartan i trippelkombinationen mindskede den hypokaliæmiske virkning af hydrochlorthiazid.

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

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan- klasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Blod og lymfesystem	Agranulocytose, knoglemarvsdepression	--	--	--	Meget sjælden
	Fald i hæmoglobinniveau, fald i hæmatokrit	--	--	Ikke kendt	--
	Hæmolytisk anæmi	--	--	--	Meget sjælden
	Leukopeni	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Neutropeni	--	--	Ikke kendt	--
	Trombocytopeni, sometider med purpura	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Sjælden
	Aplastisk anæmi	--	--	--	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	Ikke almindelig	--	--	--
	Hyperkalcaemi	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	--	--	--	Sjælden
	Insomni/søvnforstyrrelser	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
	Humørsvingninger	--	Ikke almindelig	--	--

Nervesystemet	Koordinationsbesvær	Ikke almindelig	--	--	--
	Svimmelhed	Almindelig	Almindelig	--	Sjælden
	Postural svimmelhed, svimmelhed ved aktivitet	Ikke almindelig	--	--	--
	Smagsforstyrrelse	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Extrapyramidal 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	--	--
Øjne	Akut lukketvinklet glaukom	--	--	--	Ikke kendt
	Nedsat syn	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
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
	Myokardieinfarkt	--	Meget sjælden	--	--
Vaskulære sygdomme	Rødmen	--	Almindelig	--	--
	Hypotension	Almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig	--	--	Almindelig
	Flebitis, tromboflebitis	Ikke almindelig	--	--	--
	Vasculitis	--	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	--	--	--
Mave-tarm-kanalen	Abdominalt ubehag, øvre mavesmerter	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	--	--
	Tandkødsfortykkelse	--	Meget sjælden	--	--
	Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	--	Almindelig
	Pankreatitis	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjede leverenzymmer, inklusive forhøjet serumbilirubin	--	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	--
	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus	--	--	--	Meget sjælden
	Erythema multiforme	--	Meget sjælden	--	Ikke kendt
	Exantem	--	Ikke almindelig	--	--
	Hyperhidrose	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Lysfølsomhed*	--	--	--	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 vaskulitis, toksisk epidermal nekrolyse	--	--	--	Meget sjælden
	Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	--	Ikke almindelig	--
Rygsmarter		Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
Hævede led		Ikke almindelig	--	--	--
Muskelspæsm		Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Ikke kendt
Muskelsvaghed		Ikke almindelig	--	--	--
Myalgi		Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt	--
Smerte i ekstremiteterne		Ikke almindelig	--	--	--
Nyrer og urinveje	Forhøjet serumkreatinin	Ikke almindelig	--	Ikke kendt	--
	Vandladningsforstyrrelse	--	Ikke almindelig	--	--
	Natlig vandladning	--	Ikke almindelig	--	--
	Pollakisuri	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 administrationsstedet	Abasi, gangforstyrrelse	Ikke almindelig	--	--	--
	Asteni	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Ikke kendt
	Ubehag, utilpashed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Træthed	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	--
	Ikke hjertebetaget brystsmerte	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ødem	Almindelig	Almindelig	--	--
	Smerte	--	Ikke almindelig	--	--
	Pyreksi	--	--	--	Ikke kendt
Studier	Forhøjet lipidtal		--		Meget almindelig
	Forhøjet carbamid-niveau i blodet	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet urinsyre i blodet	Ikke almindelig	--	--	
	Glukosuri				Sjælden
	Nedsat serumkalium	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet serumkalium	--	--	Ikke kendt	--
	Vægtøgning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Vægttab	--	Ikke almindelig	--	--

* Se pkt. 4.4. Lysfølsomhed

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af Imprida 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.

Behandling

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

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

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonist, almindelig (valsartan), kombination med dihydropyridinderivater (amlodipin) og thiazid diuretika (hydrochlorthiazid), ATC-kode: C09DX01 valsartan, amlodipin og hydrochlorthiazid.

Imprida HCT 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

Imprida HCT 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 forsøgsstart 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 Imprida HCT; 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. Trippelkombinationsbehandlingen 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 Imprida HCT 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 blodtryksænkende effekt blev opnået 2 uger efter, at patienterne fik den maksimale dosis af Imprida HCT. Et statistisk signifikant større antal af patienterne opnåede blodtryksskontrol (<140/90 mmHg) med Imprida HCT (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 trippelkombinationsbehandlingen sammenlignet med valsartan/hydrochlorthiazid, valsartan/amlodipin, og hydrochlorthiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipin-komponenten i Imprida HCT 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. Data fra dyreforsøg antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-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 nedad renal vaskulær modstand og øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal *plasma flow*, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Valsartan

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.

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 vedværes i 24 timer efter administration. Ved gentagen dosering opnås den maksimale reduktion af blodtrykket normalt inden for 2-4 uger.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretika 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 højjaffinitetsreceptor, som er påvist i cortex renalis. Thiaziders virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻-symporteren, muligvis ved at konkurrere om Cl⁻-sitet, hvorved elektrolyttransportmekanismerne påvirkes: direkte virkning gennem øgning af natrium- og chloridudskillelsen i omtrent samme omfang, og indirekte virkning gennem den diuretiske effekt, der reducerer plasmavolumenet med deraf følgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og kaliumtab i urin samt en reduktion i serumkalium.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Imprida HCT hos alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

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

Amlodipin

Absorption: Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal 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.

Distribution: 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.

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

Valsartan

Absorption: Efter oral administration af valsartan alene opnås valsartans maksimale plasmakoncentration efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde nedsætter eksponering af valsartan (målt ved AUC) med ca. 40 % og plasmakoncentrationen (C_{\max}) med ca. 50 %. Selv ca. 8 timer efter dosering er plasmakoncentrationen af valsartan den samme for den bispiste 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.

Distribution: 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.

Udskillelse: Valsartan udskilles primært i fæces (omkring 83 % af dosis) og i urin (omkring 13 % af dosis) hovedsageligt som uomodannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearance omkring 2 l/t og dets renale clearance er 0,62 l/t (ca. 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydrochlorthiazid

Absorption: Efter en oral dosis absorberes af hydrochlorthiazid hurtigt (t_{\max} 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.

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

Biotransformation: Hydrochlorthiazid udskilles hovedsagligt som uomdannet stof.

Udskillelse: 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 akkumuleringen er minimal ved daglig dosering. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles 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 maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for yngre og ældre patienter. Amlodipins clearance 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 at have nogen klinisk betydning.

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

Eftersom de tre aktive stoffer er lige veltolererede hos yngre og ældre patienter anbefales de normale doseringer.

Nedsat nyrefunktion

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

Patienter med mildt 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. Imprida HCT er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, patienter med anuri og patienter i dialyse (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion 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 Imprida HCT kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt 4.2 og 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorthiazid

I prækliniske studier foretaget i adskillige dyrearter med amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, valsartan/hydrochlorthiazid, amlodipin/valsartan og amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid (Imprida HCT), var der ikke bevis for systemisk toksicitet eller toksicitet i målorganet, der skadelig kunne påvirke udviklingen af Imprida HCT til kliniske forsøg med mennesker.

Der blev udført prækliniske sikkerhedsstudier af op til 13 ugers varighed i rotter med amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid. Kombinationen resulterede i en forventet reduktion af røde blodlegemer (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit og retikulocytter), stigning i serumurinstof, stigning i serumkreatinin, stigning i serumkalium, juxtaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene 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 carcinogenicitet, da der ikke var evidens for interaktioner mellem disse stoffer, der har været på markedet længe. Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid 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 spermatiser 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

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

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 prækliniske sikkerhedsstudier med rotter forårsagede høje doser valsartan (200-600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erythrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet plasma-urinstof, 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/m^2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

Hos silkeaber, som fik lignende doser, sås tilsvarende, men mere alvorlige ændringer, især i nyrerne, hvor der udvikledes nefropati, som omfattede forhøjet urinstof 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Crospovidon

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol 4000

Talcum

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC-bliester. Én blister indeholder 7, 10 eller 14 filmovertrukne tabletter.
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter.

Perforerede PVC/PVDC-enkelt dosisblister til hospitalsbrug:
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/025-036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

15.10.2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Brungule, ovale, bikonvekse tabletter med facetteret kant, præget med "NVR" på den ene side og "VHL" på den anden side.

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 indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis af Imprida HCT er én tablet dagligt, som helst skal tages om morgenen.

Inden skift til Imprida HCT skal patienter være kontrolleret på stabile doser af monokomponenterne taget på samme tid. Doseringen af Imprida HCT skal baseres på doserne af de individuelle komponenter i kombinationen ved tidspunktet for omskiftningen.

Den maksimalt anbefalede dosis af Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Imprida HCT 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).

Nedsat leverfunktion

Pga. indholdet af valsartan er Imprida HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Den maximale anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase er 80 mg valsartan, og Imprida HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

Der er begrænset erfaring med brug af Imprida HCT 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 Imprida HCT, 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 Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er en begrænset mængde tilgængelig data for denne patientpopulation.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Imprida HCT til behandling af essential hypertension hos patienter under 18 år.

Indgivelsesmåde

Imprida HCT 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.
- Andet og tredje trimester i graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase.
- Alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anuri, og patienter i dialysebehandling.
- Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med væske- og/eller natriummangel

I et kontrolleret studie af 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 Imprida 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 Imprida HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som fx patienter, der får høje doser diuretika. Imprida HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Hvis der forekommer udtalt hypotension med Imprida HCT, skal patienten placeres i liggende rygstilling, og om nødvendigt skal der gives intravenøs infusion af normalt saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er stabiliseret.

Ændringer i serumelektrolytter

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

De modsat rettede effekter af valsartan 320 mg og hydrochlorthiazid 25 mg på kaliumniveauet i serum balancerede næsten hinanden hos mange patienter i det kontrollerede studie. Hos nogen 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.) kan ikke anbefales. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

Hydrochlorthiazid

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

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og 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 Imprida HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

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

Nedsat nyrefunktion

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Imprida HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Imprida 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

Der er ingen tilgængelige data om brug af Imprida HCT til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre.

Nyretransplantation

På nuværende tidspunkt er der ingen erfaring med sikkerheden ved brug af Imprida HCT til patienter, som kort tid forinden har modtaget nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Valsartan udskilles hovedsageligt uforandret via galden, mens amlodipin i udtalt grad metaboliseres i leveren. Den maximale anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase er 80 mg valsartan. Imprida HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

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 angiotensin-konverterende enzymhæmmere (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.

I et langtids-, placebo-kontrolleret studie (PRAISE-2) af 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.

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

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med alle andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA 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 AIIA 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 er påvirket af den primære lidelse. Imprida HCT anbefales derfor ikke 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 Imprida 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. Imprida HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Imprida 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 Imprida 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.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til en uge 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 prompte 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-antagonister. 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 Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er begrænset tilgængelig data for denne patientpopulation.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

Samtidig anvendelse af følgende stoffer anbefales ikke

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan og HCT	Lithium	Der er rapporteret reversible øgede serumkoncentrationer af lithium og toksicitet ved samtidig brug af ACE-hæmmere og thiazider som fx hydrochlorthiazid. Til trods for manglende erfaring med samtidig brug af valsartan og lithium frarådes denne kombination. Hvis kombinationen er en nødvendighed, anbefales tæt monitorering af lithiumniveauet i serum (se pkt. 4.4).
Valsartan	Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller 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 kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.
-----------	----------------------------------	--

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Amlodipin	<i>CYP3A4-hæmmere</i> (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritamovir)	Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f. eks. erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.
	<i>CYP3A4-inducerende stoffer</i> (antikrampemidler [fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon], rifampicin, perikum)	Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.
	<i>Simvastatin</i>	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.
	<i>Dantrolen (infusion)</i>	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	<i>Non-steroid-anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAID</i>	NSAID kan svække den antihypertensive virkning af både angiotensin-II antagonist og hydrochlorthiazid, når de administreres samtidigt. Derudover kan samtidig brug af Imprida 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	<i>Hæmmere af optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir)</i>	Resultatet af et <i>in vitro</i> 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	<i>Alkohol, barbiturater og narkosemidler</i>	Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtryksænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.
	<i>Amantadin</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.
	<i>Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet</i>	Antikolinerge midler (fx 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.
	<i>Antidiabetika (fx insulin og orale midler) – Metformin</i>	Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika. Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.
	<i>Betablokkere og diazoxid</i>	Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
	<i>Ciclosporin</i>	Anvendelse samtidig med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer.
	<i>Cytotoksiske midler</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
	<i>Digoxin og andre digitalisglykosider</i>	Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier.
	<i>Kontraststoffer med iod</i>	I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.
	<i>Ionbytterresiner</i>	Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.

<i>Lægemidler der påvirker serumkalium</i>	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.
<i>Lægemidler der påvirker serumnatrium</i>	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.
<i>Lægemidler som kan forårsage torsades de pointes</i>	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.
<i>Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)</i>	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
<i>Methyldopa</i>	Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.
<i>Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (fx tubocurarin)</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.
<i>Andre antihypertensiva</i>	Thiazider øger den antihypertensive virkning af andre antihypertensiva (fx guanethidin, methyldopa, betablokkere, vasodilatorer, calciumantagonister, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister (ARB'er) og direkte reninhæmmere [DRI'er]).
<i>Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)</i>	Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.
<i>D-vitamin og calciumsalte</i>	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 (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Ingen interaktioner

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan	<i>Andre</i> (cimitiden, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin, glibenclamid)	Der er ikke fundet klinisk signifikante interaktioner mellem valsartan monoterapi og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin og glibenclamid. Nogle af disse substanser kan interagere med hydrochlorthiazidkomponenten i Imprida HCT (se interaktioner relateret til HCT)
Amlodipin	<i>Andre</i>	I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

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-antagonister (AIIA) i første trimester af en graviditet (se pkt. 4.4). Brug af AIIA 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-antagonister (AIIA), men lignende risici eksisterer muligvis for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA 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 AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Det er velkendt, at eksponering for AIIA-behandling under andet og tredje trimester af graviditeten medfører toksicitet på humane fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, kranial 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 AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget en AIIA, 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 Imprida HCT til gravide kvinder. Baseret på eksisterende data med komponenterne anbefales brug af Imprida HCT ikke under første trimester og er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester.

Amning

Der foreligger ingen dokumentation vedrørende brug af valsartan og/eller amlodipin under amning. Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Brug af Imprida HCT frarådes under amning. Hvis Imprida 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 Imprida 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 eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

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

Information om Imprida HCT

Sikkerheden af Imprida HCT er blevet vurderet ved den maksimale dosis på 10 mg/320 mg/25 mg i et kontrolleret, kortvarigt (8 uger) klinisk forsøg 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 kontrollerede kliniske forsøg med Imprida HCT svimmelhed og hypotension (0,7 %).

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

Ændringerne i laboratorieværdier, som blev set i det kontrollerede kliniske forsøg af 8 ugers varighed, var små og i overensstemmelse med de farmakologiske virkningsmekanisme for komponenterne i monoterapi. Til stedevarelsen af valsartan i trippelkombinationen mindskede den hypokaliæmiske virkning af hydrochlorthiazid.

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

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan-klasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Blod og lymfesystem	Agranulocytose, knoglemarvsdepression	--	--	--	Meget sjælden
	Fald i hæmoglobinniveau, fald i hæmatokrit	--	--	Ikke kendt	--
	Hæmolytisk anæmi	--	--	--	Meget sjælden
	Leukopeni	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Neutropeni	--	--	Ikke kendt	--
	Trombocytopeni, sommetider med purpura	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Sjælden
	Aplastisk anæmi	--	--	--	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	Ikke almindelig	--	--	--
	Hyperkalcaemi	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
Psykkiske forstyrrelser	Depression	--	--	--	Sjælden
	Insomni/søvnforstyrrelser	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
	Humørsvingninger	--	Ikke almindelig	--	--

Nervesystemet	Koordinationsbesvær	Ikke almindelig	--	--	--
	Svimmelhed	Almindelig	Almindelig	--	Sjælden
	Postural svimmelhed, svimmelhed ved aktivitet	Ikke almindelig	--	--	--
	Smagsforstyrrelse	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Extrapyramidal 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	--	--
Øjne	Akut lukketvinklet glaukom	--	--	--	Ikke kendt
	Nedsat syn	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
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
	Myokardieinfarkt	--	Meget sjælden	--	--
Vaskulære sygdomme	Rødmen	--	Almindelig	--	--
	Hypotension	Almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig	--	--	Almindelig
	Flebitis, tromboflebitis	Ikke almindelig	--	--	--
	Vasculitis	--	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	--	--	--
Mave-tarm-kanalen	Abdominalt ubehag, øvre mavesmerter	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	--	--
	Tandkødsfortykkelse	--	Meget sjælden	--	--
	Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	--	Almindelig
	Pankreatitis	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjede leverenzymmer, inklusive forhøjet serumbilirubin	--	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	--
	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus	--	--	--	Meget sjælden
	Erythema multiforme	--	Meget sjælden	--	Ikke kendt
	Exantem	--	Ikke almindelig	--	--
	Hyperhidrose	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Lysfølsomhed*	--	--	--	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 vaskulitis, toksisk epidermal nekrolyse	--	--	--	Meget sjælden
	Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	--	Ikke almindelig	--
Rygsmarter		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	--
Smerte i ekstremiteterne		Ikke almindelig	--	--	--
Nyrer og urinveje	Forhøjet serumkreatinin	Ikke almindelig	--	Ikke kendt	--
	Vandladningsforstyrrelse	--	Ikke almindelig	--	--
	Natlig vandladning	--	Ikke almindelig	--	--
	Pollakisuri	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 administrationsstedet	Abasi, gangforstyrrelse	Ikke almindelig	--	--	--
	Asteni	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Ikke kendt
	Ubehag, utilpashed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Træthed	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	--
	Ikke hjertebettinget brystsmerte	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ødem	Almindelig	Almindelig	--	--
	Smerte	--	Ikke almindelig	--	--
	Pyreksi	--	--	--	Ikke kendt
Studier	Forhøjet lipidtal		--		Meget almindelig
	Forhøjet carbamid-niveau i blodet	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet urinsyre i blodet	Ikke almindelig	--	--	
	Glukosuri				Sjælden
	Nedsat serumkalium	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet serumkalium	--	--	Ikke kendt	--
	Vægtøgning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Vægttab	--	Ikke almindelig	--	--

* Se pkt. 4.4. Lysfølsomhed

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af Imprida 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.

Behandling

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

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

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonist, almindelig (valsartan), kombination med dihydropyridinderivater (amlodipin) og thiazid diuretika (hydrochlorthiazid), ATC-kode: C09DX01 valsartan, amlodipin og hydrochlorthiazid.

Imprida HCT 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

Imprida HCT 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 forsøgsstart 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 Imprida HCT; 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. Trippelkombinationsbehandlingen 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 Imprida HCT 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 blodtryksænkende effekt blev opnået 2 uger efter, at patienterne fik den maksimale dosis af Imprida HCT. Et statistisk signifikant større antal af patienterne opnåede blodtryksskontrol (<140/90 mmHg) med Imprida HCT (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 trippelkombinationsbehandlingen sammenlignet med valsartan/hydrochlorthiazid, valsartan/amlodipin, og hydrochlorthiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipin-komponenten i Imprida HCT 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. Data fra dyreforsøg antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-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 nedad renal vaskulær modstand og øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal *plasma flow*, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Valsartan

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.

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 vedværes i 24 timer efter administration. Ved gentagen dosering opnås den maksimale reduktion af blodtrykket normalt inden for 2-4 uger.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretika 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 højjaffinitetsreceptor, som er påvist i cortex renalis. Thiazidens virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻-symporteren, muligvis ved at konkurrere om Cl⁻-sitet, hvorved elektrolyttransportmekanismerne påvirkes: direkte virkning gennem øgning af natrium- og chloridudskillelsen i omtrent samme omfang, og indirekte virkning gennem den diuretiske effekt, der reducerer plasmavolumenet med deraf følgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og kaliumtab i urin samt en reduktion i serumkalium.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Imprida HCT hos alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

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

Amlodipin

Absorption: Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal 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.

Distribution: 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.

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

Valsartan

Absorption: Efter oral administration af valsartan alene opnås valsartans maksimale plasmakoncentration efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde nedsætter eksponering af valsartan (målt ved AUC) med ca. 40 % og plasmakoncentrationen (C_{max}) med ca. 50 %. Selv ca. 8 timer efter dosering er plasmakoncentrationen af valsartan den samme for den bispiste 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.

Distribution: 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.

Udskillelse: Valsartan udskilles primært i fæces (omkring 83 % af dosis) og i urin (omkring 13 % af dosis) hovedsageligt som uomodannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearance omkring 2 l/t og dets renale clearance er 0,62 l/t (ca. 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydrochlorthiazid

Absorption: Efter en oral dosis absorberes af hydrochlorthiazid hurtigt (t_{max} 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.

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

Biotransformation: Hydrochlorthiazid udskilles hovedsagligt som uomdannet stof.

Udskillelse: 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 maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for yngre og ældre patienter. Amlodipins clearance 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 at have nogen klinisk betydning.

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

Eftersom de tre aktive stoffer er lige veltolererede hos yngre og ældre patienter anbefales de normale doseringer.

Nedsat nyrefunktion

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

Patienter med mildt 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. Imprida HCT er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, patienter med anuri og patienter i dialyse (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion 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 Imprida HCT kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt 4.2 og 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorthiazid

I prækliniske studier foretaget i adskillige dyrearter med amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, valsartan/hydrochlorthiazid, amlodipin/valsartan og amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid (Imprida HCT), var der ikke bevis for systemisk toksicitet eller toksicitet i målorganet, der skadelig kunne påvirke udviklingen af Imprida HCT til kliniske forsøg med mennesker.

Der blev udført prækliniske sikkerhedsstudier af op til 13 ugers varighed i rotter med amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid. Kombinationen resulterede i en forventet reduktion af røde blodlegemer (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit og retikulocytter), stigning i serumurinstof, stigning i serumkreatinin, stigning i serumkalium, juxtaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene 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 carcinogenicitet, da der ikke var evidens for interaktioner mellem disse stoffer, der har været på markedet længe. Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid 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

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

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 prækliniske sikkerhedsstudier med rotter forårsagede høje doser valsartan (200-600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erythrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet plasma-urinstof, 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/m^2 (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

Hos silkeaber, som fik lignende doser, sås tilsvarende, men mere alvorlige ændringer, især i nyrerne, hvor der udvikledes nefropati, som omfattede forhøjet urinstof 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Crospovidon

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol 4000

Talcum

Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC-bliester. Én blister indeholder 7, 10 eller 14 filmovertrukne tabletter.
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter.

Perforerede PVC/PVDC-enkelt-dosisblister til hospitalsbrug:
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/037-048

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

15.10.2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Brungule, ovale, bikonvekse tabletter med facetteret kant, præget med "NVR" på den ene side og "VFL" på den anden side.

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 indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis af Imprida HCT er én tablet dagligt, som helst skal tages om morgenen.

Inden skift til Imprida HCT skal patienter være kontrolleret på stabile doser af monokomponenterne taget på samme tid. Doseringen af Imprida HCT skal baseres på doserne af de individuelle komponenter i kombinationen ved tidspunktet for omskiftningen.

Den maksimalt anbefalede dosis af Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Imprida HCT 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).

Nedsat leverfunktion

Pga. indholdet af valsartan er Imprida HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Den maximale anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase er 80 mg valsartan, og Imprida HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

Der er begrænset erfaring med brug af Imprida HCT 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 Imprida HCT, 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 Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er en begrænset mængde tilgængelig data for denne patientpopulation.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge Imprida HCT til behandling af essential hypertension hos patienter under 18 år.

Indgivelsesmåde

Imprida HCT 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.
- Andet og tredje trimester i graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase.
- Alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anuri, og patienter i dialysebehandling.
- Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med væske- og/eller natriummangel

I et kontrolleret studie af 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 Imprida 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 Imprida HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som fx patienter, der får høje doser diuretika. Imprida HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Hvis der forekommer udtalt hypotension med Imprida HCT, skal patienten placeres i liggende rygstilling, og om nødvendigt skal der gives intravenøs infusion af normalt saltvand. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er stabiliseret.

Ændringer i serumelektrolytter

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

De modsat rettede effekter af valsartan 320 mg og hydrochlorthiazid 25 mg på kaliumniveauet i serum balancerede næsten hinanden hos mange patienter i det kontrollerede studie. Hos nogen 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.) kan ikke anbefales. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

Hydrochlorthiazid

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

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og 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 Imprida HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

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

Nedsat nyrefunktion

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Imprida HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Imprida 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

Der er ingen tilgængelige data om brug af Imprida HCT til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre.

Nyretransplantation

På nuværende tidspunkt er der ingen erfaring med sikkerheden ved brug af Imprida HCT til patienter, som kort tid forinden har modtaget nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Valsartan udskilles hovedsageligt uforandret via galden, mens amlodipin i udtalt grad metaboliseres i leveren. Den maximale anbefalede dosis til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden cholestase er 80 mg valsartan. Imprida HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

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 angiotensin-konverterende enzymhæmmere (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.

I et langtids-, placebo-kontrolleret studie (PRAISE-2) af 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.

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

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som med alle andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA 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 AIIA 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 er påvirket af den primære lidelse. Imprida HCT anbefales derfor ikke 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 Imprida 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. Imprida HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Imprida 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 Imprida 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.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til en uge 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 prompte 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-antagonister. 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 Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er begrænset tilgængelig data for denne patientpopulation.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

Samtidig anvendelse af følgende stoffer anbefales ikke

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan og HCT	Lithium	Der er rapporteret reversible øgede serumkoncentrationer af lithium og toksicitet ved samtidig brug af ACE-hæmmere og thiazider som fx hydrochlorthiazid. Til trods for manglende erfaring med samtidig brug af valsartan og lithium frarådes denne kombination. Hvis kombinationen er en nødvendighed, anbefales tæt monitorering af lithiumniveauet i serum (se pkt. 4.4).
Valsartan	Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller 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 kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.
-----------	----------------------------------	--

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Amlodipin	<i>CYP3A4-hæmmere</i> (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritamovir)	Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f. eks. erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.
	<i>CYP3A4-inducerende stoffer</i> (antikrampemidler [fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon], rifampicin, perikum)	Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.
	<i>Simvastatin</i>	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.
	<i>Dantrolen (infusion)</i>	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	<i>Non-steroid-anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAID</i>	NSAID kan svække den antihypertensive virkning af både angiotensin-II antagonist og hydrochlorthiazid, når de administreres samtidigt. Derudover kan samtidig brug af Imprida 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	<i>Hæmmere af optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir)</i>	Resultatet af et <i>in vitro</i> 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	<i>Alkohol, barbiturater og narkosemidler</i>	Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtryksænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk hypotension.
	<i>Amantadin</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.
	<i>Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet</i>	Antikolinerge midler (fx 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.
	<i>Antidiabetika (fx insulin og orale midler) – Metformin</i>	Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika. Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.
	<i>Betablokkere og diazoxid</i>	Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
	<i>Ciclosporin</i>	Anvendelse samtidig med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer.
	<i>Cytotoksiske midler</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
	<i>Digoxin og andre digitalisglykosider</i>	Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier.
	<i>Kontraststoffer med iod</i>	I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.
	<i>Ionbytterresiner</i>	Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.

<i>Lægemidler der påvirker serumkalium</i>	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.
<i>Lægemidler der påvirker serumnatrium</i>	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.
<i>Lægemidler som kan forårsage torsades de pointes</i>	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.
<i>Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)</i>	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
<i>Methyldopa</i>	Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methyldopa.
<i>Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (fx tubocurarin)</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.
<i>Andre antihypertensiva</i>	Thiazider øger den antihypertensive virkning af andre antihypertensiva (fx guanethidin, methyldopa, betablokkere, vasodilatorer, calciumantagonister, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister (ARBer) og direkte reninhæmmere [DRIer]).
<i>Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)</i>	Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.
<i>D-vitamin og calciumsalte</i>	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 (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Ingen interaktioner

Imprida HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan	<i>Andre</i> (cimitiden, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin, glibenclamid)	Der er ikke fundet klinisk signifikante interaktioner mellem valsartan monoterapi og følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorthiazid, amlodipin og glibenclamid. Nogle af disse substanser kan interagere med hydrochlorthiazidkomponenten i Imprida HCT (se interaktioner relateret til HCT)
Amlodipin	<i>Andre</i>	I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

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-antagonister (AIIA) i første trimester af en graviditet (se pkt. 4.4). Brug af AIIA 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-antagonister (AIIA), men lignende risici eksisterer muligvis for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA 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 AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Det er velkendt, at eksponering for AIIA-behandling under andet og tredje trimester af graviditeten medfører toksicitet på humane fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, kranial 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 AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget en AIIA, 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 Imprida HCT til gravide kvinder. Baseret på eksisterende data med komponenterne anbefales brug af Imprida HCT ikke under første trimester og er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester.

Amning

Der foreligger ingen dokumentation vedrørende brug af valsartan og/eller amlodipin under amning. Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Brug af Imprida HCT frarådes under amning. Hvis Imprida 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 Imprida 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 eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når man fører motorkøretøjer eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

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

Information om Imprida HCT

Sikkerheden af Imprida HCT er blevet vurderet ved den maksimale dosis på 10 mg/320 mg/25 mg i et kontrolleret, kortvarigt (8 uger) klinisk forsøg 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 kontrollerede kliniske forsøg med Imprida HCT svimmelhed og hypotension (0,7 %).

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

Ændringerne i laboratorieværdier, som blev set i det kontrollerede kliniske forsøg af 8 ugers varighed, var små og i overensstemmelse med de farmakologiske virkningsmekanisme for komponenterne i monoterapi. Til stedevarelsen af valsartan i trippelkombinationen mindskede den hypokaliæmiske virkning af hydrochlorthiazid.

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

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan- klasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Blod og lymfesystem	Agranulocytose, knoglemarvsdepression	--	--	--	Meget sjælden
	Fald i hæmoglobinniveau, fald i hæmatokrit	--	--	Ikke kendt	--
	Hæmolytisk anæmi	--	--	--	Meget sjælden
	Leukopeni	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Neutropeni	--	--	Ikke kendt	--
	Trombocytopeni, sometider med purpura	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Sjælden
	Aplastisk anæmi	--	--	--	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	Ikke almindelig	--	--	--
	Hyperkalcaemi	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	--	--	--	Sjælden
	Insomni/søvnforstyrrelser	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
	Humørsvingninger	--	Ikke almindelig	--	--

Nervesystemet	Koordinationsbesvær	Ikke almindelig	--	--	--
	Svimmelhed	Almindelig	Almindelig	--	Sjælden
	Postural svimmelhed, svimmelhed ved aktivitet	Ikke almindelig	--	--	--
	Smagsforstyrrelse	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Extrapyramidal 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	--	--
Øjne	Akut lukketvinklet glaukom	--	--	--	Ikke kendt
	Nedsat syn	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
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
	Myokardieinfarkt	--	Meget sjælden	--	--
Vaskulære sygdomme	Rødmen	--	Almindelig	--	--
	Hypotension	Almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig	--	--	Almindelig
	Flebitis, tromboflebitis	Ikke almindelig	--	--	--
	Vasculitis	--	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	--	--	--
Mave-tarm-kanalen	Abdominalt ubehag, øvre mavesmerter	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	--	--
	Tandkødsfortykkelse	--	Meget sjælden	--	--
	Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	--	Almindelig
	Pankreatitis	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjede leverenzymmer, inklusive forhøjet serumbilirubin	--	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	--
	Kutan lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus	--	--	--	Meget sjælden
	Erythema multiforme	--	Meget sjælden	--	Ikke kendt
	Exantem	--	Ikke almindelig	--	--
	Hyperhidrose	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Lysfølsomhed*	--	--	--	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 vaskulitis, toksisk epidermal nekrolyse	--	--	--	Meget sjælden
	Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	--	Ikke almindelig	--
Rygsmærter		Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
Hævede led		Ikke almindelig	--	--	--
Muskelspæsm		Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Ikke kendt
Muskelsvaghed		Ikke almindelig	--	--	--
Myalgi		Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt	--
Smerte i ekstremiteterne		Ikke almindelig	--	--	--
Nyrer og urinveje	Forhøjet serumkreatinin	Ikke almindelig	--	Ikke kendt	--
	Vandladningsforstyrrelse	--	Ikke almindelig	--	--
	Natlig vandladning	--	Ikke almindelig	--	--
	Pollakisuri	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 administrationsstedet	Abasi, gangforstyrrelse	Ikke almindelig	--	--	--
	Asteni	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Ikke kendt
	Ubehag, utilpashed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Træthed	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	--
	Ikke hjertebetinget brystsmerte	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ødem	Almindelig	Almindelig	--	--
	Smerte	--	Ikke almindelig	--	--
	Pyreksi	--	--	--	Ikke kendt
Studier	Forhøjet lipidtal		--		Meget almindelig
	Forhøjet carbamid-niveau i blodet	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet urinsyre i blodet	Ikke almindelig	--	--	
	Glukosuri				Sjælden
	Nedsat serumkalium	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet serumkalium	--	--	Ikke kendt	--
	Vægtøgning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Vægttab	--	Ikke almindelig	--	--

* Se pkt. 4.4. Lysfølsomhed

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af Imprida 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.

Behandling

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

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

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonist, almindelig (valsartan), kombination med dihydropyridinderivater (amlodipin) og thiazid diuretika (hydrochlorthiazid), ATC-kode: C09DX01 valsartan, amlodipin og hydrochlorthiazid.

Imprida HCT 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

Imprida HCT 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 forsøgsstart 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 Imprida HCT; 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. Trippelkombinationsbehandlingen 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 Imprida HCT 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 blodtryksænkende effekt blev opnået 2 uger efter, at patienterne fik den maksimale dosis af Imprida HCT. Et statistisk signifikant større antal af patienterne opnåede blodtryksskontrol (<140/90 mmHg) med Imprida HCT (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 trippelkombinationsbehandlingen sammenlignet med valsartan/hydrochlorthiazid, valsartan/amlodipin, og hydrochlorthiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipin-komponenten i Imprida HCT 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. Data fra dyreforsøg antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-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 nedad renal vaskulær modstand og øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal *plasma flow*, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Valsartan

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.

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 vedværes i 24 timer efter administration. Ved gentagen dosering opnås den maksimale reduktion af blodtrykket normalt inden for 2-4 uger.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretika 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 højjaffinitetsreceptor, som er påvist i cortex renalis. Thiazidens virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻-symporteren, muligvis ved at konkurrere om Cl⁻-sitet, hvorved elektrolyttransportmekanismerne påvirkes: direkte virkning gennem øgning af natrium- og chloridudskillelsen i omtrent samme omfang, og indirekte virkning gennem den diuretiske effekt, der reducerer plasmavolumenet med deraf følgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og kaliumtab i urin samt en reduktion i serumkalium.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Imprida HCT hos alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

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

Amlodipin

Absorption: Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal 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.

Distribution: 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.

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

Valsartan

Absorption: Efter oral administration af valsartan alene opnås valsartans maksimale plasmakoncentration efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde nedsætter eksponering af valsartan (målt ved AUC) med ca. 40 % og plasmakoncentrationen (C_{max}) med ca. 50 %. Selv ca. 8 timer efter dosering er plasmakoncentrationen af valsartan den samme for den bispiste 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.

Distribution: 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.

Udskillelse: Valsartan udskilles primært i fæces (omkring 83 % af dosis) og i urin (omkring 13 % af dosis) hovedsageligt som uomodannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearance omkring 2 l/t og dets renale clearance er 0,62 l/t (ca. 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydrochlorthiazid

Absorption: Efter en oral dosis absorberes af hydrochlorthiazid hurtigt (t_{max} 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.

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

Biotransformation: Hydrochlorthiazid udskilles hovedsagligt som uomdannet stof.

Udskillelse: 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 akkumuleringen er minimal ved daglig dosering. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles 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 maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for yngre og ældre patienter. Amlodipins clearance 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 at have nogen klinisk betydning.

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

Eftersom de tre aktive stoffer er lige veltolererede hos yngre og ældre patienter anbefales de normale doseringer.

Nedsat nyrefunktion

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

Patienter med mildt 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. Imprida HCT er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, patienter med anuri og patienter i dialyse (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion 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 Imprida HCT kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt 4.2 og 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorthiazid

I prækliniske studier foretaget i adskillige dyrearter med amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, valsartan/hydrochlorthiazid, amlodipin/valsartan og amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid (Imprida HCT), var der ikke bevis for systemisk toksicitet eller toksicitet i målorganet, der skadelig kunne påvirke udviklingen af Imprida HCT til kliniske forsøg med mennesker.

Der blev udført prækliniske sikkerhedsstudier af op til 13 ugers varighed i rotter med amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid. Kombinationen resulterede i en forventet reduktion af røde blodlegemer (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit og retikulocytter), stigning i serumurinstof, stigning i serumkreatinin, stigning i serumkalium, juxtaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene 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 carcinogenicitet, da der ikke var evidens for interaktioner mellem disse stoffer, der har været på markedet længe. Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid 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

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

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 prækliniske sikkerhedsstudier med rotter forårsagede høje doser valsartan (200-600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erythrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet plasma-urinstof, 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 lignende doser, sås tilsvarende, men mere alvorlige ændringer, især i nyrene, hvor der udvikledes nefropati, som omfattede forhøjet urinstof 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Crospovidon

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol 4000

Talcum

Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC-bliester. Én blister indeholder 7, 10 eller 14 filmovertrukne tabletter.
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter.

Perforerede PVC/PVDC-enkelt-dosisblister til hospitalsbrug:
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/049-060

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

15.10.2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen (Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
280 filmovertrukne tabletter
280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægsedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/001	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/002	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/003	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/004	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/005	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/006	98 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/007	280 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/008	56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/570/009	98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/570/010	280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
70 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/012	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/570/011	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
Multipakning bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/012	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/570/011	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
280 filmovertrukne tabletter
280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/013	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/014	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/015	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/016	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/017	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/018	98 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/019	280 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/020	56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/570/021	98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/570/022	280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
70 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/024	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/570/023	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
Multipakning bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/024	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/570/023	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
280 filmovertrukne tabletter
280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægsedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/025	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/026	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/027	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/028	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/029	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/030	98 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/031	280 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/032	56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/570/033	98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/570/034	280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
70 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/036	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/570/035	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
Multipakning bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/036	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/570/035	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
280 filmovertrukne tabletter
280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/037	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/038	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/039	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/040	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/041	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/042	98 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/043	280 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/044	56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/570/045	98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/570/046	280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
70 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/048	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/570/047	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
Multipakning bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/048	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/570/047	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
280 filmovertrukne tabletter
280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/049	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/050	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/051	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/052	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/053	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/054	98 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/055	280 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/570/056	56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/570/057	98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/570/058	280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
70 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/060	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/570/059	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmovertrukne tabletter
Multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
Multipakning bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 70 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/570/060	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/570/059	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Imprida HCT til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Imprida HCT
3. Sådan skal du tage Imprida HCT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Imprida HCT tabletter indeholder tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Alle disse stoffer hjælper med at kontrollere et højt blodtryk.

- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "calciumkanal-antagonister". Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i muskelcellerne i blodårenes vægge, hvilket forhindrer, at blodårerne trækker sig sammen.
- Valsartan tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "angiotensin II-receptorantagonister". Angiotensin II produceres i kroppen og får blodårerne til at trække sig sammen, så blodtrykket øges. Valsartan virker ved at blokere effekten af angiotensin II.
- Hydrochlorthiazid tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "thiazid-diuretika". Hydrochlorthiazid øger udskillelsen af urin, hvilket ligeledes sænker blodtrykket.

Som et resultat af alle tre stoffers virkning, bliver blodårerne mere afslappede og blodtrykket sænkes.

Imprida HCT bruges til at behandle forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som allerede får amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid, og som kan drage fordel af at tage én tablet, som indeholder alle tre stoffer.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE IMPRIDA HCT

Tag ikke Imprida HCT

- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Imprida HCT tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet).
- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, sulfonamid-afledte stoffer (medicin, som bruges til at behandle infektioner i brystet eller urinvejene), eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imprida HCT (se pkt. 6 ”Imprida HCT indeholder”). Hvis du tror, du er overfølsom, skal du tale med din læge, inden du tager Imprida HCT.
- hvis du har en leversygdom, hvor de små galdegange i leveren er ødelagt (biliær cirrose), som fører til ophobning af galde i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** nyrelidelser, eller hvis du er i dialysebehandling.
- hvis du ikke producerer urin (anuri).
- hvis mængden af kalium eller natrium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis mængden af calcium i dit blod er højere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis du har urinsyregigt (urinsyrekrystaller i leddene).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, må du ikke tage Imprida HCT, og du skal underrette din læge.

Vær ekstra forsigtig med at tage Imprida HCT

- hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet (med eller uden symptomer som fx muskelsvaghed, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- hvis du har et lavt indhold af natrium i blodet (med eller uden symptomer som fx træthed, forvirring, muskelsammentrækninger, kramper).
- hvis du har et højt niveau af calcium i blodet (med eller uden symptomer som fx kvalme, opkastning, forstoppelse, mavesmerter, hyppig vandladning, tørst, muskelsvaghed og -trækninger).
- hvis du tager medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin. Det kan være nødvendigt, at din læge måler dit blods kaliumindhold med regelmæssige mellemrum.
- hvis du har nyreproblemer, har fået en nyretransplantation eller har fået at vide, at du lider af forsnævring i nyrenes blodårer.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har eller har haft hjertevigtt eller sygdom i kranspulsåren, specielt hvis du tager den højeste dosis af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- hvis din læge har fortalt dig, at du har en forsnævring af hjerteklappen (dette kaldes ”aorta- eller mitralklapstenose”) eller hvis du har en unormal fortykkelse af hjertemusklens (dette kaldes ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- hvis du lider af aldosteronisme. Dette er en sygdom, hvor dine binyrer producerer for meget af hormonet aldosteron. Hvis dette gælder for dig, frarådes det, at du tager Imprida HCT.
- hvis du lider af sygdommen systemisk lupus erythematosus (også kaldet ”lupus” eller ”SLE”).
- hvis du har højt blodsukker (diabetes).
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet.
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen.
- hvis du har været overfølsom over for anden blodtrykssænkende medicin eller diuretika (en type medicin også kaldet ”vanddrivende tabletter”), specielt hvis du lider af astma og allergi.
- hvis du har været syg (opkastning eller diarré).
- hvis du bliver svimmel og/eller besvimer under behandlingen med Imprida HCT, skal du fortælle det til din læge med det samme.
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller en uge efter indtagelse af Imprida HCT. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til din læge.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Imprida HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om ”Graviditet og amning”).

Brug af Imprida HCT til børn og unge under 18 år frarådes.

Imprida HCT og ældre patienter (65 år og derover)

Imprida HCT kan tages af patienter på 65 år og derover med samme dosis som for voksne patienter og på samme måde, som de allerede tager de tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Ældre patienter, især dem, der tager den højeste dosis af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) skal regelmæssigt have deres blodtryk kontrolleret.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det kan være nødvendigt, at din læge ændrer din dosis eller tager andre forholdssregler. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe med at tage den ene medicin. Dette gælder især, hvis du tager medicin, som er anført herunder:

Tag ikke Imprida HCT sammen med:

- lithium (medicin til behandling af visse typer af depression);
- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin.

Forsigtighed skal udvises ved brug af:

- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer);
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at undgå visse virus-infektioner);
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekræmper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose);
- krampehæmmende og humørstabiliserende medicin, som bruges til behandling af epilepsi og bipolar sygdom (fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon);
- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet);
- simvastatin (medicin som bruges til at behandle højt kolesterol);
- ciclosporin (medicin, som bruges ved transplantation for at undgå afstødning af et organ eller bruges til behandling af andre tilstande, fx leddegigt eller eksem);
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat eller cyclophosphamid;
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedicin);
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik);
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin, såsom metformin eller insulin);
- medicin til behandling af urinsyre-gigt, som fx allupurinol;
- medicin, som kan øge blodsukkeret (betablokkere, diazoxid);
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika;
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antopsykotika, antiepileptika;
- medicin som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, amphotericin eller benzylpenicillin;
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket som fx adrenalin eller noradrenalin;
- medicin mod hiv/aids (fx ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicin til behandling af svampeinfektioner (fx ketoconazol, itraconazol);

- medicin mod sår i spiserøret og spiserørskatar (carbenoxolon);
- medicin til at lindre smerter eller mod betændelse, specielt non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere);
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne);
- glyceryltrinitrat (nitroglycerin) og andre nitrater eller andre stoffer, som kaldes ”vasodilatorer” (mod hjertekramper/angina pectoris);
- anden medicin til behandling af forhøjet blodtryk inkl. metyldopa;
- rifampicin (bruges fx til behandling af tuberkulose);
- perikon (naturlægemiddel mod nedtrykthed);
- dantrolen (infusion ved alvorligt forhøjet kropstemperatur);
- D-vitamin og calciumsalte.

Tal med din læge, før du drikker alkohol. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde for meget og/eller øge risikoen for, at du bliver svimmel eller besvimer.

Brug af Imprida HCT sammen med mad og drikke

Du kan tage Imprida HCT sammen med eller uden mad. Du må ikke indtage grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager Imprida HCT. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan føre til en øget mængde af det aktive stof, amlodipin, i blodet. Dette kan medføre en uforudsigelig forstærkning af Imprida HCTs blodtryksænkende virkning.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal **fortælle det til din læge**, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Imprida HCT, inden du bliver gravid, eller så snart du har konstateret, at du er gravid. Lægen vil råde dig til at tage anden medicin i stedet for Imprida HCT. Imprida HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje graviditetsmåned.

Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Imprida HCT frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Som megen anden medicin, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk, kan denne medicin få dig til at føle svimmelhed. Hvis du oplever dette symptom, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE IMPRIDA HCT

Tag altid Imprida HCT nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Dette vil hjælpe dig med at opnå den bedste virkning og mindske risikoen for bivirkninger.

Den sædvanlige dosis af Imprida HCT er **én tablet** daglig.

- Det er bedst, at du tager din medicin på samme tidspunkt hver dag, helst om morgenen.
- Synk tableten hel sammen med et glas vand.
- Du kan tage Imprida HCT sammen med eller uden mad. Tag ikke Imprida HCT sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosis.

Hvis du har taget for meget Imprida HCT

Hvis du ved et uheld har taget for mange Imprida HCT-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Du kan have behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Imprida HCT

Hvis du glemmer at tage din medicin, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du skal tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du tage den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Imprida HCT

Din sygdom kan blive værre, hvis du holder op med at tage Imprida HCT. Du må ikke stoppe med at tage din medicin, medmindre din læge har fortalt dig, at du skal stoppe.

Tag altid denne medicin, også selvom du føler dig rask

Personer med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Imprida HCT kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Disse bivirkninger kan forekomme med bestemte hyppigheder, som er defineret på denne måde:

Meget almindelig: forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter

Ikke almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter

Sjælden: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter

Meget sjælden: forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægebehandling

Du skal omgående kontakte din læge, hvis du får et hvilket som helst af følgende symptomer:

Almindelig

- svimmelhed
- lavt blodtryk (følelse af at være ved at besvime, svimmelhed, pludselig besvimelse)

Ikke almindelig

- meget nedsat vandladning (nedsat nyrefunktion)

Sjælden

- spontan blødning
- uregelmæssig hjerterytme
- leversygdomme

Meget sjælden

- overfølsomhedsreaktioner med symptomer som udslæt og kløe,
- angioødem: hævet ansigt, læber eller tunge, svært ved at trække vejret,
- trykkende/strammende brystmerter, der bliver værre eller ikke går væk
- svaghed, blå mærker, feber og hyppige infektioner
- stivhed

Andre mulige bivirkninger ved Imprida HCT:

Almindelig:

- ubehag i maven efter et måltid
- træthed
- hævelse
- lavt kaliumindhold i blodet
- hovedpine
- hyppig vandladning

Ikke almindelig:

- hurtig hjerterytme
- følelse af at alt snurrer rundt
- synsforstyrrelser
- ubehag i maven
- brystmerter
- forøget indhold af urinstof, kreatinin og urinsyre i blodet
- højt indhold af calcium, fedt eller natrium i blodet
- nedsat kaliumindhold i blodet
- dårlig ånde
- diarré
- mundtørhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- vægtøgning
- appetitløshed
- smagsforstyrrelser
- rygmerter
- hævede led
- muskelkramper/svaghed/smerte
- smerte i arme og ben
- svært ved at stå eller gå som normalt
- svaghed
- nedsat koordinationsevne
- svimmelhed i oprejst tilstand eller efter fysisk aktivitet
- manglende energi
- søvnforstyrrelser
- prikken i huden eller følelseløshed
- neuropati (smerter og føleforstyrrelser pga. nervebetændelse)
- søvnighed
- pludseligt midlertidigt tab af bevidsthed
- lavt blodtryk ved skift til stående stilling
- impotens
- hoste
- åndenød
- halsirritation
- øget svedtendens
- kløe
- hævelse, rødmen og smerte langs en blodåre
- rødme i huden
- skælven

Ikke kendt:

- ændringer i blodprøveværdier for nyrefunktionen, forhøjet kaliumindhold i dit blod, lavt indhold af røde blodlegemer

Bivirkninger, der er set ved brug af amlodipin, valsartan eller hydrochlorthiazid alene, men ikke ved brug af Imprida HCT eller er set med en højere hyppighed:

Amlodipin

Almindelig:

- hjertebanken
- mavesmerter
- kvalme
- søvnighed
- hedeture

Ikke almindelig:

- ringen for ørerne
- ændrede afføringsvaner
- smerte
- vægttab
- ledsmerter
- skælven
- humørsvingninger
- vandladningsforstyrrelser
- vandladning om natten
- brystforstørrelse hos mænd
- løbende næse
- hårtab
- hududslæt
- lilla hudområder
- udslæt
- misfarvning af huden

Meget sjælden:

- lavt antal hvide blodlegemer og blodplader
- uregelmæssig hjerterytme
- hjerteanfald
- betændelse i maveslimhinden eller i bugspytkirtlen, overvækst af tandkødet, unormale værdier af leverfunktionstest
- leversygdom, der kan opstå sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin
- overfølsomhedsreaktion inklusive hævelse dybt i huden og vejrtrækningsbesvær
- forhøjet niveau af blodsukker
- øget muskelstivhed
- hudreaktioner med rødmen og afskalning, blæredannelser på læber, i øjne eller mund
- kløende udslæt
- betændelse i blodårer

Ikke kendt:

- stivhed i benene og skælvende hænder

Valsartan

Ikke kendt:

- unormalt testresultat af røde blodlegemer
- lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer og blodplader
- forhøjet kaliumindhold i blodet
- forhøjet kreatininindhold i blodet
- unormal leverfunktionstest
- overfølsomhedsreaktion inklusive hævelse dybt i huden og vejrtrækningsbesvær
- muskelsmerter
- svært nedsat vandladning
- kløe
- udslæt
- betændelse i blodårer

Hydrochlorthiazid

Meget almindelig:

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjede lipider i blodet

Almindelig:

- højt indhold af urinsyre i blodet
- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjælden:

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- sukker i urinen
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- nedtrykthed (depression)
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- ubehag i maven
- forstoppelse
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin (hæmolytisk anæmi)
- øget hudfølsomhed over for sol
- lilla pletter på huden
- nyresygdomme

Meget sjælden:

- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi, unormal nedbrydning af røde blodlegemer i blodårerne eller andre steder i kroppen)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt:

- svaghedsfølelse, blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (mulige tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- åndenød
- stærkt nedsat urinmængde (muligt tegn på nyresygdom eller nyresvigt)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Imprida HCT efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter ”Udløbsdato/EXP”. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke pakninger med Imprida HCT, som er beskadiget eller viser tegn på at have været forsøgt åbnet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Imprida HCT indeholder:

- Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat), valsartan og hydrochlorthiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose; crospovidon; vandfri kolloid silica; magnesiumstearat; hypromellose; macrogol 4000; talcum; titandioxid (E 171).

Udseende og pakningsstørrelser

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er hvide, ovale tabletter præget med "NVR" på den ene side og "VCL" på den anden side.

Imprida HCT er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter, i multipakninger med 280 tabletter (bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter eller 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter), og i hospitalspakninger med 56, 98 eller 280 tabletter i enkelt dosis-blistere. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Imprida HCT, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Imprida HCT til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Imprida HCT
3. Sådan skal du tage Imprida HCT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Imprida HCT tabletter indeholder tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Alle disse stoffer hjælper med at kontrollere et højt blodtryk.

- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som kaldes ”calciumkanal-antagonister”. Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i muskelcellerne i blodårenes vægge, hvilket forhindrer, at blodårerne trækker sig sammen.
- Valsartan tilhører en gruppe stoffer, som kaldes ”angiotensin II-receptorantagonister”. Angiotensin II produceres i kroppen og får blodårerne til at trække sig sammen, så blodtrykket øges. Valsartan virker ved at blokere effekten af angiotensin II.
- Hydrochlorthiazid tilhører en gruppe stoffer, som kaldes ”thiazid-diuretika”. Hydrochlorthiazid øger udskillelsen af urin, hvilket ligeledes sænker blodtrykket.

Som et resultat af alle tre stoffers virkning, bliver blodårerne mere afslappede og blodtrykket sænkes.

Imprida HCT bruges til at behandle forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som allerede får amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid, og som kan drage fordel af at tage én tablet, som indeholder alle tre stoffer.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE IMPRIDA HCT

Tag ikke Imprida HCT

- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Imprida HCT tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet).
- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, sulfonamid-afledte stoffer (medicin, som bruges til at behandle infektioner i brystet eller urinvejene), eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imprida HCT (se pkt. 6 ”Imprida HCT indeholder”). Hvis du tror, du er overfølsom, skal du tale med din læge, inden du tager Imprida HCT.
- hvis du har en leversygdom, hvor de små galdegange i leveren er ødelagt (biliær cirrose), som fører til ophobning af galde i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** nyrelidelser, eller hvis du er i dialysebehandling.
- hvis du ikke producerer urin (anuri).
- hvis mængden af kalium eller natrium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis mængden af calcium i dit blod er højere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis du har urinsyregigt (urinsyrekrystaller i leddene).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, må du ikke tage Imprida HCT, og du skal underrette din læge.

Vær ekstra forsigtig med at tage Imprida HCT

- hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet (med eller uden symptomer som fx muskelsvaghed, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- hvis du har et lavt indhold af natrium i blodet (med eller uden symptomer som fx træthed, forvirring, muskelsammentrækninger, kramper).
- hvis du har et højt niveau af calcium i blodet (med eller uden symptomer som fx kvalme, opkastning, forstoppelse, mavesmerter, hyppig vandladning, tørst, muskelsvaghed og -trækninger).
- hvis du tager medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin. Det kan være nødvendigt, at din læge måler dit blods kaliumindhold med regelmæssige mellemrum.
- hvis du har nyreproblemer, har fået en nyretransplantation eller har fået at vide, at du lider af forsnævring i nyrenes blodårer.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har eller har haft hjertevigt eller sygdom i kranspulsåren, specielt hvis du tager den højeste dosis af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- hvis din læge har fortalt dig, at du har en forsnævring af hjerteklappen (dette kaldes ”aorta- eller mitralklapstenose”) eller hvis du har en unormal fortykkelse af hjertemusklens (dette kaldes ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- hvis du lider af aldosteronisme. Dette er en sygdom, hvor dine binyrer producerer for meget af hormonet aldosteron. Hvis dette gælder for dig, frarådes det, at du tager Imprida HCT.
- hvis du lider af sygdommen systemisk lupus erythematosus (også kaldet ”lupus” eller ”SLE”).
- hvis du har højt blodsukker (diabetes).
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet.
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen.
- hvis du har været overfølsom over for anden blodtryks-sænkende medicin eller diuretika (en type medicin også kaldet ”vanddrivende tabletter”), specielt hvis du lider af astma og allergi.
- hvis du har været syg (opkastning eller diarré).
- hvis du bliver svimmel og/eller besvimer under behandlingen med Imprida HCT, skal du fortælle det til din læge med det samme.
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller en uge efter indtagelse af Imprida HCT. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til din læge.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Imprida HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om ”Graviditet og amning”).

Brug af Imprida HCT til børn og unge under 18 år frarådes.

Imprida HCT og ældre patienter (65 år og derover)

Imprida HCT kan tages af patienter på 65 år og derover med samme dosis som for voksne patienter og på samme måde, som de allerede tager de tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Ældre patienter, især dem, der tager den højeste dosis af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) skal regelmæssigt have deres blodtryk kontrolleret.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det kan være nødvendigt, at din læge ændrer din dosis eller tager andre forholdssregler. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe med at tage den ene medicin. Dette gælder især, hvis du tager medicin, som er anført herunder:

Tag ikke Imprida HCT sammen med:

- lithium (medicin til behandling af visse typer af depression);
- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin.

Forsigtighed skal udvises ved brug af:

- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer);
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at undgå visse virus-infektioner);
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekræmper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose);
- krampehæmmende og humørstabiliserende medicin, som bruges til behandling af epilepsi og bipolar sygdom (fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon);
- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet);
- simvastatin (medicin som bruges til at behandle højt kolesterol);
- ciclosporin (medicin, som bruges ved transplantation for at undgå afstødning af et organ eller bruges til behandling af andre tilstande, fx leddegigt eller eksem);
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat eller cyclophosphamid;
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedicin);
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik);
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin, såsom metformin eller insulin);
- medicin til behandling af urinsyre-gigt, som fx allupurinol;
- medicin, som kan øge blodsukkeret (betablokkere, diazoxid);
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika;
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antopsykotika, antiepileptika;
- medicin som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, amphotericin eller benzylpenicillin;
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket som fx adrenalin eller noradrenalin;
- medicin mod hiv/aids (fx ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicin til behandling af svampeinfektioner (fx ketoconazol, itraconazol);

- medicin mod sår i spiserøret og spiserørskatar (carbenoxolon);
- medicin til at lindre smerter eller mod betændelse, specielt non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere);
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne);
- glyceryltrinitrat (nitroglycerin) og andre nitrater eller andre stoffer, som kaldes ”vasodilatorer” (mod hjertekramper/angina pectoris);
- anden medicin til behandling af forhøjet blodtryk inkl. metyldopa;
- rifampicin (bruges fx til behandling af tuberkulose);
- perikon (naturlægemiddel mod nedtrykthed);
- dantrolen (infusion ved alvorligt forhøjet kropstemperatur);
- D-vitamin og calciumsalte.

Tal med din læge, før du drikker alkohol. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde for meget og/eller øge risikoen for, at du bliver svimmel eller besvimer.

Brug af Imprida HCT sammen med mad og drikke

Du kan tage Imprida HCT sammen med eller uden mad. Du må ikke indtage grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager Imprida HCT. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan føre til en øget mængde af det aktive stof, amlodipin, i blodet. Dette kan medføre en uforudsigelig forstærkning af Imprida HCTs blodtryksænkende virkning.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal **fortælle det til din læge**, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Imprida HCT, inden du bliver gravid, eller så snart du har konstateret, at du er gravid. Lægen vil råde dig til at tage anden medicin i stedet for Imprida HCT. Imprida HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje graviditetsmåned.

Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Imprida HCT frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Som megen anden medicin, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk, kan denne medicin få dig til at føle svimmelhed. Hvis du oplever dette symptom, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE IMPRIDA HCT

Tag altid Imprida HCT nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Dette vil hjælpe dig med at opnå den bedste virkning og mindske risikoen for bivirkninger.

Den sædvanlige dosis af Imprida HCT er **én tablet** daglig.

- Det er bedst, at du tager din medicin på samme tidspunkt hver dag, helst om morgenen.
- Synk tableten hel sammen med et glas vand.
- Du kan tage Imprida HCT sammen med eller uden mad. Tag ikke Imprida HCT sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosis.

Hvis du har taget for meget Imprida HCT

Hvis du ved et uheld har taget for mange Imprida HCT-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Du kan have behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Imprida HCT

Hvis du glemmer at tage din medicin, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du skal tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du tage den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Imprida HCT

Din sygdom kan blive værre, hvis du holder op med at tage Imprida HCT. Du må ikke stoppe med at tage din medicin, medmindre din læge har fortalt dig, at du skal stoppe.

Tag altid denne medicin, også selvom du føler dig rask

Personer med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Imprida HCT kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Disse bivirkninger kan forekomme med bestemte hyppigheder, som er defineret på denne måde:

Meget almindelig: forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter

Ikke almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter

Sjælden: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter

Meget sjælden: forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægebehandling

Du skal omgående kontakte din læge, hvis du får et hvilket som helst af følgende symptomer:

Almindelig

- svimmelhed
- lavt blodtryk (følelse af at være ved at besvime, svimmelhed, pludselig besvimelse)

Ikke almindelig

- meget nedsat vandladning (nedsat nyrefunktion)

Sjælden

- spontan blødning
- uregelmæssig hjerterytme
- leversygdomme

Meget sjælden

- overfølsomhedsreaktioner med symptomer som udslæt og kløe,
- angioødem: hævet ansigt, læber eller tunge, svært ved at trække vejret,
- trykkende/strammende brystmerter, der bliver værre eller ikke går væk
- svaghed, blå mærker, feber og hyppige infektioner
- stivhed

Andre mulige bivirkninger ved Imprida HCT:

Almindelig:

- ubehag i maven efter et måltid
- træthed
- hævelse
- lavt kaliumindhold i blodet
- hovedpine
- hyppig vandladning

Ikke almindelig:

- hurtig hjerterytme
- følelse af at alt snurrer rundt
- synsforstyrrelser
- ubehag i maven
- brystmerter
- forøget indhold af urinstof, kreatinin og urinsyre i blodet
- højt indhold af calcium, fedt eller natrium i blodet
- nedsat kaliumindhold i blodet
- dårlig ånde
- diarré
- mundtørhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- vægtøgning
- appetitløshed
- smagsforstyrrelser
- rygmerter
- hævede led
- muskelkramper/svaghed/smerte
- smerte i arme og ben
- svært ved at stå eller gå som normalt
- svaghed
- nedsat koordinationsevne
- svimmelhed i oprejst tilstand eller efter fysisk aktivitet
- manglende energi
- søvnforstyrrelser
- prikken i huden eller følelseløshed
- neuropati (smerter og føleforstyrrelser pga. nervebetændelse)
- søvnighed
- pludseligt midlertidigt tab af bevidsthed
- lavt blodtryk ved skift til stående stilling
- impotens
- hoste
- åndenød
- halsirritation
- øget svedtendens
- kløe
- hævelse, rødmen og smerte langs en blodåre
- rødme i huden
- skælven

Ikke kendt:

- ændringer i blodprøveværdier for nyrefunktionen, forhøjet kaliumindhold i dit blod, lavt indhold af røde blodlegemer

Bivirkninger, der er set ved brug af amlodipin, valsartan eller hydrochlorthiazid alene, men ikke ved brug af Imprida HCT eller er set med en højere hyppighed:

Amlodipin

Almindelig:

- hjertebanken
- mavesmerter
- kvalme
- søvnighed
- hedeture

Ikke almindelig:

- ringen for ørerne
- ændrede afføringsvaner
- smerte
- vægttab
- ledsmerter
- skælven
- humørsvingninger
- vandladningsforstyrrelser
- vandladning om natten
- brystforstørrelse hos mænd
- løbende næse
- hårtab
- hududslæt
- lilla hudområder
- udslæt
- misfarvning af huden

Meget sjælden:

- lavt antal hvide blodlegemer og blodplader
- uregelmæssig hjerterytme
- hjerteanfald
- betændelse i maveslimhinden eller i bugspytkirtlen, overvækst af tandkødet, unormale værdier af leverfunktionstest
- leversygdom, der kan opstå sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin
- overfølsomhedsreaktion inklusive hævelse dybt i huden og vejrtrækningsbesvær
- forhøjet niveau af blodsukker
- øget muskelstivhed
- hudreaktioner med rødmen og afskalning, blæredannelser på læber, i øjne eller mund
- kløende udslæt
- betændelse i blodårer

Ikke kendt:

- stivhed i benene og skælvende hænder

Valsartan

Ikke kendt:

- unormalt testresultat af røde blodlegemer
- lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer og blodplader
- forhøjet kaliumindhold i blodet
- forhøjet kreatininindhold i blodet
- unormal leverfunktionstest
- overfølsomhedsreaktion inklusive hævelse dybt i huden og vejrtrækningsbesvær
- muskelsmerter
- svært nedsat vandladning
- kløe
- udslæt
- betændelse i blodårer

Hydrochlorthiazid

Meget almindelig:

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjede lipider i blodet

Almindelig:

- højt indhold af urinsyre i blodet
- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjælden:

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- sukker i urinen
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- nedtrykthed (depression)
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- ubehag i maven
- forstoppelse
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin (hæmolytisk anæmi)
- øget hudfølsomhed over for sol
- lilla pletter på huden
- nyresygdomme

Meget sjælden:

- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi, unormal nedbrydning af røde blodlegemer i blodårerne eller andre steder i kroppen)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt:

- svaghedsfølelse, blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (mulige tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- åndenød
- stærkt nedsat urinmængde (muligt tegn på nyresygdom eller nyresvigt)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Imprida HCT efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter ”Udløbsdato/EXP”. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke pakninger med Imprida HCT, som er beskadiget eller viser tegn på at have været forsøgt åbnet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Imprida HCT indeholder:

- Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat), valsartan og hydrochlorthiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose; crosppovidon; vandfri kolloid silica; magnesiumstearat; hypromellose; macrogol 4000; talcum; titandioxid (E 171); gul jernoxid (E 172); rød jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er svagt gule, ovale tabletter præget med ”NVR” på den ene side og ”VDL” på den anden side.

Imprida HCT er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter, i multipakninger med 280 tabletter (bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter eller 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter), og i hospitalspakninger med 56, 98 eller 280 tabletter i enkeltdosis-blister. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Imprida HCT, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Тел.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Imprida HCT til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Imprida HCT
3. Sådan skal du tage Imprida HCT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Imprida HCT tabletter indeholder tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Alle disse stoffer hjælper med at kontrollere et højt blodtryk.

- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "calciumkanal-antagonister". Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i muskelcellerne i blodårenes vægge, hvilket forhindrer, at blodårerne trækker sig sammen.
- Valsartan tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "angiotensin II-receptorantagonister". Angiotensin II produceres i kroppen og får blodårerne til at trække sig sammen, så blodtrykket øges. Valsartan virker ved at blokere effekten af angiotensin II.
- Hydrochlorthiazid tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "thiazid-diuretika". Hydrochlorthiazid øger udskillelsen af urin, hvilket ligeledes sænker blodtrykket.

Som et resultat af alle tre stoffers virkning, bliver blodårerne mere afslappede og blodtrykket sænkes.

Imprida HCT bruges til at behandle forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som allerede får amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid, og som kan drage fordel af at tage én tablet, som indeholder alle tre stoffer.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE IMPRIDA HCT

Tag ikke Imprida HCT

- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Imprida HCT tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet).
- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, sulfonamid-afledte stoffer (medicin, som bruges til at behandle infektioner i brystet eller urinvejene), eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imprida HCT (se pkt. 6 ”Imprida HCT indeholder”). Hvis du tror, du er overfølsom, skal du tale med din læge, inden du tager Imprida HCT.
- hvis du har en leversygdom, hvor de små galdegange i leveren er ødelagt (biliær cirrose), som fører til ophobning af galde i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** nyrelidelser, eller hvis du er i dialysebehandling.
- hvis du ikke producerer urin (anuri).
- hvis mængden af kalium eller natrium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis mængden af calcium i dit blod er højere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis du har urinsyregigt (urinsyrekrystaller i leddene).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, må du ikke tage Imprida HCT, og du skal underrette din læge.

Vær ekstra forsigtig med at tage Imprida HCT

- hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet (med eller uden symptomer som fx muskelsvaghed, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- hvis du har et lavt indhold af natrium i blodet (med eller uden symptomer som fx træthed, forvirring, muskelsammentrækninger, kramper).
- hvis du har et højt niveau af calcium i blodet (med eller uden symptomer som fx kvalme, opkastning, forstoppelse, mavesmerter, hyppig vandladning, tørst, muskelsvaghed og -trækninger).
- hvis du tager medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin. Det kan være nødvendigt, at din læge måler dit blods kaliumindhold med regelmæssige mellemrum.
- hvis du har nyreproblemer, har fået en nyretransplantation eller har fået at vide, at du lider af forsnævring i nyrenes blodårer.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har eller har haft hjertevigtt eller sygdom i kranspulsåren, specielt hvis du tager den højeste dosis af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- hvis din læge har fortalt dig, at du har en forsnævring af hjerteklappen (dette kaldes ”aorta- eller mitralklapstenose”) eller hvis du har en unormal fortykkelse af hjertemusklens (dette kaldes ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- hvis du lider af aldosteronisme. Dette er en sygdom, hvor dine binyrer producerer for meget af hormonet aldosteron. Hvis dette gælder for dig, frarådes det, at du tager Imprida HCT.
- hvis du lider af sygdommen systemisk lupus erythematosus (også kaldet ”lupus” eller ”SLE”).
- hvis du har højt blodsukker (diabetes).
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet.
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen.
- hvis du har været overfølsom over for anden blodtrykssænkende medicin eller diuretika (en type medicin også kaldet ”vanddrivende tabletter”), specielt hvis du lider af astma og allergi.
- hvis du har været syg (opkastning eller diarré).
- hvis du bliver svimmel og/eller besvimer under behandlingen med Imprida HCT, skal du fortælle det til din læge med det samme.
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller en uge efter indtagelse af Imprida HCT. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til din læge.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Imprida HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om ”Graviditet og amning”).

Brug af Imprida HCT til børn og unge under 18 år frarådes.

Imprida HCT og ældre patienter (65 år og derover)

Imprida HCT kan tages af patienter på 65 år og derover med samme dosis som for voksne patienter og på samme måde, som de allerede tager de tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Ældre patienter, især dem, der tager den højeste dosis af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) skal regelmæssigt have deres blodtryk kontrolleret.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det kan være nødvendigt, at din læge ændrer din dosis eller tager andre forholdssregler. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe med at tage den ene medicin. Dette gælder især, hvis du tager medicin, som er anført herunder:

Tag ikke Imprida HCT sammen med:

- lithium (medicin til behandling af visse typer af depression);
- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin.

Forsigtighed skal udvises ved brug af:

- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer);
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at undgå visse virus-infektioner);
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekræmper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose);
- krampehæmmende og humørstabiliserende medicin, som bruges til behandling af epilepsi og bipolar sygdom (fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon);
- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet);
- simvastatin (medicin som bruges til at behandle højt kolesterol);
- ciclosporin (medicin, som bruges ved transplantation for at undgå afstødning af et organ eller bruges til behandling af andre tilstande, fx leddegigt eller eksem);
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat eller cyclophosphamid;
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedicin);
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik);
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin, såsom metformin eller insulin);
- medicin til behandling af urinsyre-gigt, som fx allupurinol;
- medicin, som kan øge blodsukkeret (betablokkere, diazoxid);
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika;
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antopsykotika, antiepileptika;
- medicin som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, amphotericin eller benzylpenicillin;
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket som fx adrenalin eller noradrenalin;
- medicin mod hiv/aids (fx ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicin til behandling af svampeinfektioner (fx ketoconazol, itraconazol);

- medicin mod sår i spiserøret og spiserørskatar (carbenoxolon);
- medicin til at lindre smerter eller mod betændelse, specielt non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere);
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne);
- glyceryltrinitrat (nitroglycerin) og andre nitrater eller andre stoffer, som kaldes ”vasodilatorer” (mod hjertekramper/angina pectoris);
- anden medicin til behandling af forhøjet blodtryk inkl. metyldopa;
- rifampicin (bruges fx til behandling af tuberkulose);
- perikon (naturlægemiddel mod nedtrykthed);
- dantrolen (infusion ved alvorligt forhøjet kropstemperatur);
- D-vitamin og calciumsalte.

Tal med din læge, før du drikker alkohol. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde for meget og/eller øge risikoen for, at du bliver svimmel eller besvimer.

Brug af Imprida HCT sammen med mad og drikke

Du kan tage Imprida HCT sammen med eller uden mad. Du må ikke indtage grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager Imprida HCT. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan føre til en øget mængde af det aktive stof, amlodipin, i blodet. Dette kan medføre en uforudsigelig forstærkning af Imprida HCTs blodtryksænkende virkning.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal **fortælle det til din læge**, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Imprida HCT, inden du bliver gravid, eller så snart du har konstateret, at du er gravid. Lægen vil råde dig til at tage anden medicin i stedet for Imprida HCT. Imprida HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje graviditetsmåned.

Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Imprida HCT frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Som megen anden medicin, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk, kan denne medicin få dig til at føle svimmelhed. Hvis du oplever dette symptom, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE IMPRIDA HCT

Tag altid Imprida HCT nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Dette vil hjælpe dig med at opnå den bedste virkning og mindske risikoen for bivirkninger.

Den sædvanlige dosis af Imprida HCT er **én tablet** daglig.

- Det er bedst, at du tager din medicin på samme tidspunkt hver dag, helst om morgenen.
- Synk tableten hel sammen med et glas vand.
- Du kan tage Imprida HCT sammen med eller uden mad. Tag ikke Imprida HCT sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosis.

Hvis du har taget for meget Imprida HCT

Hvis du ved et uheld har taget for mange Imprida HCT-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Du kan have behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Imprida HCT

Hvis du glemmer at tage din medicin, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du skal tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du tage den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Imprida HCT

Din sygdom kan blive værre, hvis du holder op med at tage Imprida HCT. Du må ikke stoppe med at tage din medicin, medmindre din læge har fortalt dig, at du skal stoppe.

Tag altid denne medicin, også selvom du føler dig rask

Personer med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Imprida HCT kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Disse bivirkninger kan forekomme med bestemte hyppigheder, som er defineret på denne måde:

Meget almindelig: forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter

Ikke almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter

Sjælden: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter

Meget sjælden: forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægebehandling

Du skal omgående kontakte din læge, hvis du får et hvilket som helst af følgende symptomer:

Almindelig

- svimmelhed
- lavt blodtryk (følelse af at være ved at besvime, svimmelhed, pludselig besvimelse)

Ikke almindelig

- meget nedsat vandladning (nedsat nyrefunktion)

Sjælden

- spontan blødning
- uregelmæssig hjerterytme
- leversygdomme

Meget sjælden

- overfølsomhedsreaktioner med symptomer som udslæt og kløe,
- angioødem: hævet ansigt, læber eller tunge, svært ved at trække vejret,
- trykkende/strammende brystmerter, der bliver værre eller ikke går væk
- svaghed, blå mærker, feber og hyppige infektioner
- stivhed

Andre mulige bivirkninger ved Imprida HCT:

Almindelig:

- ubehag i maven efter et måltid
- træthed
- hævelse
- lavt kaliumindhold i blodet
- hovedpine
- hyppig vandladning

Ikke almindelig:

- hurtig hjerterytme
- følelse af at alt snurrer rundt
- synsforstyrrelser
- ubehag i maven
- brystmerter
- forøget indhold af urinstof, kreatinin og urinsyre i blodet
- højt indhold af calcium, fedt eller natrium i blodet
- nedsat kaliumindhold i blodet
- dårlig ånde
- diarré
- mundtørhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- vægtøgning
- appetitløshed
- smagsforstyrrelser
- rygmerter
- hævede led
- muskelkramper/svaghed/smerte
- smerte i arme og ben
- svært ved at stå eller gå som normalt
- svaghed
- nedsat koordinationsevne
- svimmelhed i oprejst tilstand eller efter fysisk aktivitet
- manglende energi
- søvnforstyrrelser
- prikken i huden eller følelseløshed
- neuropati (smerter og føleforstyrrelser pga. nervebetændelse)
- søvnighed
- pludseligt midlertidigt tab af bevidsthed
- lavt blodtryk ved skift til stående stilling
- impotens
- hoste
- åndenød
- halsirritation
- øget svedtendens
- kløe
- hævelse, rødmen og smerte langs en blodåre
- rødme i huden
- skælven

Ikke kendt:

- ændringer i blodprøveværdier for nyrefunktionen, forhøjet kaliumindhold i dit blod, lavt indhold af røde blodlegemer

Bivirkninger, der er set ved brug af amlodipin, valsartan eller hydrochlorthiazid alene, men ikke ved brug af Imprida HCT eller er set med en højere hyppighed:

Amlodipin

Almindelig:

- hjertebanken
- mavesmerter
- kvalme
- søvnighed
- hedeture

Ikke almindelig:

- ringen for ørerne
- ændrede afføringsvaner
- smerte
- vægttab
- ledsmerter
- skælven
- humørsvingninger
- vandladningsforstyrrelser
- vandladning om natten
- brystforstørrelse hos mænd
- løbende næse
- hårtab
- hududslæt
- lilla hudområder
- udslæt
- misfarvning af huden

Meget sjælden:

- lavt antal hvide blodlegemer og blodplader
- uregelmæssig hjerterytme
- hjerteanfald
- betændelse i maveslimhinden eller i bugspytkirtlen, overvækst af tandkødet, unormale værdier af leverfunktionstest
- leversygdom, der kan opstå sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin
- overfølsomhedsreaktion inklusive hævelse dybt i huden og vejrtrækningsbesvær
- forhøjet niveau af blodsukker
- øget muskelstivhed
- hudreaktioner med rødmen og afskalning, blæredannelser på læber, i øjne eller mund
- kløende udslæt
- betændelse i blodårer

Ikke kendt:

- stivhed i benene og skælvende hænder

Valsartan

Ikke kendt:

- unormalt testresultat af røde blodlegemer
- lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer og blodplader
- forhøjet kaliumindhold i blodet
- forhøjet kreatininindhold i blodet
- unormal leverfunktionstest
- overfølsomhedsreaktion inklusive hævelse dybt i huden og vejrtrækningsbesvær
- muskelsmerter
- svært nedsat vandladning
- kløe
- udslæt
- betændelse i blodårer

Hydrochlorthiazid

Meget almindelig:

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjede lipider i blodet

Almindelig:

- højt indhold af urinsyre i blodet
- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjælden:

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- sukker i urinen
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- nedtrykthed (depression)
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- ubehag i maven
- forstoppelse
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin (hæmolytisk anæmi)
- øget hudfølsomhed over for sol
- lilla pletter på huden
- nyresygdomme

Meget sjælden:

- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi, unormal nedbrydning af røde blodlegemer i blodårerne eller andre steder i kroppen)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt:

- svaghedsfølelse, blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (mulige tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- åndenød
- stærkt nedsat urinmængde (muligt tegn på nyresygdom eller nyresvigt)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Imprida HCT efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter ”Udløbsdato/EXP”. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke pakninger med Imprida HCT, som er beskadiget eller viser tegn på at have været forsøgt åbnet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Imprida HCT indeholder:

- Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat), valsartan og hydrochlorthiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose; crospovidon; vandfri kolloid silica; magnesiumstearat; hypromellose; macrogol 4000; talcum; titandioxid (E 171); gul jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale tabletter præget med "NVR" på den ene side og "VEL" på den anden side.

Imprida HCT er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter, i multipakninger med 280 tabletter (bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter eller 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter), og i hospitalspakninger med 56, 98 eller 280 tabletter i enkeltdosis-blister. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Imprida HCT, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Тел.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Imprida HCT til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Imprida HCT
3. Sådan skal du tage Imprida HCT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Imprida HCT tabletter indeholder tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Alle disse stoffer hjælper med at kontrollere et højt blodtryk.

- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "calciumkanal-antagonister". Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i muskelcellerne i blodårenes vægge, hvilket forhindrer, at blodårerne trækker sig sammen.
- Valsartan tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "angiotensin II-receptorantagonister". Angiotensin II produceres i kroppen og får blodårerne til at trække sig sammen, så blodtrykket øges. Valsartan virker ved at blokere effekten af angiotensin II.
- Hydrochlorthiazid tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "thiazid-diuretika". Hydrochlorthiazid øger udskillelsen af urin, hvilket ligeledes sænker blodtrykket.

Som et resultat af alle tre stoffers virkning, bliver blodårerne mere afslappede og blodtrykket sænkes.

Imprida HCT bruges til at behandle forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som allerede får amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid, og som kan drage fordel af at tage én tablet, som indeholder alle tre stoffer.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE IMPRIDA HCT

Tag ikke Imprida HCT

- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Imprida HCT tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet).
- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, sulfonamid-afledte stoffer (medicin, som bruges til at behandle infektioner i brystet eller urinvejene), eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imprida HCT (se pkt. 6 ”Imprida HCT indeholder”). Hvis du tror, du er overfølsom, skal du tale med din læge, inden du tager Imprida HCT.
- hvis du har en leversygdom, hvor de små galdegange i leveren er ødelagt (biliær cirrose), som fører til ophobning af galde i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** nyrelidelser, eller hvis du er i dialysebehandling.
- hvis du ikke producerer urin (anuri).
- hvis mængden af kalium eller natrium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis mængden af calcium i dit blod er højere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis du har urinsyregigt (urinsyrekrystaller i leddene).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, må du ikke tage Imprida HCT, og du skal underrette din læge.

Vær ekstra forsigtig med at tage Imprida HCT

- hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet (med eller uden symptomer som fx muskelsvaghed, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- hvis du har et lavt indhold af natrium i blodet (med eller uden symptomer som fx træthed, forvirring, muskelsammentrækninger, kramper).
- hvis du har et højt niveau af calcium i blodet (med eller uden symptomer som fx kvalme, opkastning, forstoppelse, mavesmerter, hyppig vandladning, tørst, muskelsvaghed og -trækninger).
- hvis du tager medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin. Det kan være nødvendigt, at din læge måler dit blods kaliumindhold med regelmæssige mellemrum.
- hvis du har nyreproblemer, har fået en nyretransplantation eller har fået at vide, at du lider af forsnævring i nyrenes blodårer.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har eller har haft hjertevigt eller sygdom i kranspulsåren, specielt hvis du tager den højeste dosis af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- hvis din læge har fortalt dig, at du har en forsnævring af hjerteklappen (dette kaldes ”aorta- eller mitralklapstenose”) eller hvis du har en unormal fortykkelse af hjertemusklens (dette kaldes ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- hvis du lider af aldosteronisme. Dette er en sygdom, hvor dine binyrer producerer for meget af hormonet aldosteron. Hvis dette gælder for dig, frarådes det, at du tager Imprida HCT.
- hvis du lider af sygdommen systemisk lupus erythematosus (også kaldet ”lupus” eller ”SLE”).
- hvis du har højt blodsukker (diabetes).
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet.
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen.
- hvis du har været overfølsom over for anden blodtryks-sænkende medicin eller diuretika (en type medicin også kaldet ”vanddrivende tabletter”), specielt hvis du lider af astma og allergi.
- hvis du har været syg (opkastning eller diarré).
- hvis du bliver svimmel og/eller besvimer under behandlingen med Imprida HCT, skal du fortælle det til din læge med det samme.
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller en uge efter indtagelse af Imprida HCT. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til din læge.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Imprida HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om ”Graviditet og amning”).

Brug af Imprida HCT til børn og unge under 18 år frarådes.

Imprida HCT og ældre patienter (65 år og derover)

Imprida HCT kan tages af patienter på 65 år og derover med samme dosis som for voksne patienter og på samme måde, som de allerede tager de tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Ældre patienter, især dem, der tager den højeste dosis af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) skal regelmæssigt have deres blodtryk kontrolleret.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det kan være nødvendigt, at din læge ændrer din dosis eller tager andre forholdssregler. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe med at tage den ene medicin. Dette gælder især, hvis du tager medicin, som er anført herunder:

Tag ikke Imprida HCT sammen med:

- lithium (medicin til behandling af visse typer af depression);
- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin.

Forsigtighed skal udvises ved brug af:

- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer);
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at undgå visse virus-infektioner);
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekræmper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose);
- krampehæmmende og humørstabiliserende medicin, som bruges til behandling af epilepsi og bipolar sygdom (fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon);
- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet);
- simvastatin (medicin som bruges til at behandle højt kolesterol);
- ciclosporin (medicin, som bruges ved transplantation for at undgå afstødning af et organ eller bruges til behandling af andre tilstande, fx leddegigt eller eksem);
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat eller cyclophosphamid;
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedicin);
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik);
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin, såsom metformin eller insulin);
- medicin til behandling af urinsyre-gigt, som fx allupurinol;
- medicin, som kan øge blodsukkeret (betablokkere, diazoxid);
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika;
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antopsykotika, antiepileptika;
- medicin som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, amphotericin eller benzylpenicillin;
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket som fx adrenalin eller noradrenalin;
- medicin mod hiv/aids (fx ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicin til behandling af svampeinfektioner (fx ketoconazol, itraconazol);

- medicin mod sår i spiserøret og spiserørskatar (carbenoxolon);
- medicin til at lindre smerter eller mod betændelse, specielt non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere);
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne);
- glyceryltrinitrat (nitroglycerin) og andre nitrater eller andre stoffer, som kaldes ”vasodilatorer” (mod hjertekramper/angina pectoris);
- anden medicin til behandling af forhøjet blodtryk inkl. metyldopa;
- rifampicin (bruges fx til behandling af tuberkulose);
- perikon (naturlægemiddel mod nedtrykthed);
- dantrolen (infusion ved alvorligt forhøjet kropstemperatur);
- D-vitamin og calciumsalte.

Tal med din læge, før du drikker alkohol. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde for meget og/eller øge risikoen for, at du bliver svimmel eller besvimer.

Brug af Imprida HCT sammen med mad og drikke

Du kan tage Imprida HCT sammen med eller uden mad. Du må ikke indtage grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager Imprida HCT. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan føre til en øget mængde af det aktive stof, amlodipin, i blodet. Dette kan medføre en uforudsigelig forstærkning af Imprida HCTs blodtryksænkende virkning.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal **fortælle det til din læge**, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Imprida HCT, inden du bliver gravid, eller så snart du har konstateret, at du er gravid. Lægen vil råde dig til at tage anden medicin i stedet for Imprida HCT. Imprida HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje graviditetsmåned.

Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Imprida HCT frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Som megen anden medicin, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk, kan denne medicin få dig til at føle svimmelhed. Hvis du oplever dette symptom, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE IMPRIDA HCT

Tag altid Imprida HCT nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Dette vil hjælpe dig med at opnå den bedste virkning og mindske risikoen for bivirkninger.

Den sædvanlige dosis af Imprida HCT er **én tablet** daglig.

- Det er bedst, at du tager din medicin på samme tidspunkt hver dag, helst om morgenen.
- Synk tableten hel sammen med et glas vand.
- Du kan tage Imprida HCT sammen med eller uden mad. Tag ikke Imprida HCT sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosis.

Hvis du har taget for meget Imprida HCT

Hvis du ved et uheld har taget for mange Imprida HCT-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Du kan have behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Imprida HCT

Hvis du glemmer at tage din medicin, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du skal tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du tage den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Imprida HCT

Din sygdom kan blive værre, hvis du holder op med at tage Imprida HCT. Du må ikke stoppe med at tage din medicin, medmindre din læge har fortalt dig, at du skal stoppe.

Tag altid denne medicin, også selvom du føler dig rask

Personer med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Imprida HCT kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Disse bivirkninger kan forekomme med bestemte hyppigheder, som er defineret på denne måde:

Meget almindelig: forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter

Ikke almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter

Sjælden: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter

Meget sjælden: forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægebehandling

Du skal omgående kontakte din læge, hvis du får et hvilket som helst af følgende symptomer:

Almindelig

- svimmelhed
- lavt blodtryk (følelse af at være ved at besvime, svimmelhed, pludselig besvimelse)

Ikke almindelig

- meget nedsat vandladning (nedsat nyrefunktion)

Sjælden

- spontan blødning
- uregelmæssig hjerterytme
- leversygdomme

Meget sjælden

- overfølsomhedsreaktioner med symptomer som udslæt og kløe,
- angioødem: hævet ansigt, læber eller tunge, svært ved at trække vejret,
- trykkende/strammende brystmerter, der bliver værre eller ikke går væk
- svaghed, blå mærker, feber og hyppige infektioner
- stivhed

Andre mulige bivirkninger ved Imprida HCT:

Almindelig:

- ubehag i maven efter et måltid
- træthed
- hævelse
- lavt kaliumindhold i blodet
- hovedpine
- hyppig vandladning

Ikke almindelig:

- hurtig hjerterytme
- følelse af at alt snurrer rundt
- synsforstyrrelser
- ubehag i maven
- brystmerter
- forøget indhold af urinstof, kreatinin og urinsyre i blodet
- højt indhold af calcium, fedt eller natrium i blodet
- nedsat kaliumindhold i blodet
- dårlig ånde
- diarré
- mundtørhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- vægtøgning
- appetitløshed
- smagsforstyrrelser
- rygsmerter
- hævede led
- muskelkramper/svaghed/smerte
- smerte i arme og ben
- svært ved at stå eller gå som normalt
- svaghed
- nedsat koordinationsevne
- svimmelhed i oprejst tilstand eller efter fysisk aktivitet
- manglende energi
- søvnforstyrrelser
- prikken i huden eller følelseløshed
- neuropati (smerte og føleforstyrrelser pga. nervebetændelse)
- søvnighed
- pludseligt midlertidigt tab af bevidsthed
- lavt blodtryk ved skift til stående stilling
- impotens
- hoste
- åndenød
- halsirritation

- øget svedtendens
- kløe
- hævelse, rødmen og smerte langs en blodåre
- rødme i huden
- skælven

Ikke kendt:

- ændringer i blodprøveværdier for nyrefunktionen, forhøjet kaliumindhold i dit blod, lavt indhold af røde blodlegemer

Bivirkninger, der er set ved brug af amlodipin, valsartan eller hydrochlorthiazid alene, men ikke ved brug af Imprida HCT eller er set med en højere hyppighed:

Amlodipin

Almindelig:

- hjertebanken
- mavesmerter
- kvalme
- søvnighed
- hedeure

Ikke almindelig:

- ringen for ørerne
- ændrede afføringsvaner
- smerte
- vægttab
- ledsmerter
- skælven
- humørsvingninger
- vandladningsforstyrrelser
- vandladning om natten
- brystforstørrelse hos mænd
- løbende næse
- hårtab
- hududslæt
- lilla hudområder
- udslæt
- misfarvning af huden

Meget sjælden:

- lavt antal hvide blodlegemer og blodplader
- uregelmæssig hjerterytme
- hjerteanfald
- betændelse i maveslimhinden eller i bugspytkirtlen, overvækst af tandkødet, unormale værdier af leverfunktionstest
- leversygdom, der kan opstå sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin
- overfølsomhedsreaktion inklusive hævelse dybt i huden og vejrtrækningsbesvær
- forhøjet niveau af blodsukker
- øget muskelstivhed
- hudreaktioner med rødmen og afskalning, blæredannelser på læber, i øjne eller mund
- kløende udslæt
- betændelse i blodårer

Ikke kendt:

- stivhed i benene og skælvende hænder

Valsartan

Ikke kendt:

- unormalt testresultat af røde blodlegemer
- lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer og blodplader
- forhøjet kaliumindhold i blodet
- forhøjet kreatininindhold i blodet
- unormal leverfunktionstest
- overfølsomhedsreaktion inklusive hævelse dybt i huden og vejrtrækningsbesvær
- muskelsmerter
- svært nedsat vandladning
- kløe
- udslæt
- betændelse i blodårer

Hydrochlorthiazid

Meget almindelig:

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjede lipider i blodet

Almindelig:

- højt indhold af urinsyre i blodet
- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjælden:

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- sukker i urinen
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- nedtrykthed (depression)
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- ubehag i maven
- forstoppelse
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin (hæmolytisk anæmi)
- øget hudfølsomhed over for sol
- lilla pletter på huden
- nyresygdomme

Meget sjælden:

- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi, unormal nedbrydning af røde blodlegemer i blodårerne eller andre steder i kroppen)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt:

- svaghedsfølelse, blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (mulige tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- åndenød
- stærkt nedsat urinmængde (muligt tegn på nyresygdom eller nyresvigt)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Imprida HCT efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter ”Udløbsdato/EXP”. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke pakninger med Imprida HCT, som er beskadiget eller viser tegn på at have været forsøgt åbnet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Imprida HCT indeholder:

- Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat), valsartan og hydrochlorthiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose; crospovidon; vandfri kolloid silica; magnesiumstearat; hypromellose; macrogol 4000; talcum; gul jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er brun-gule, ovale tabletter præget med "NVR" på den ene side og "VHL" på den anden side.

Imprida HCT er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter, i multipakninger med 280 tabletter (bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter eller 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter), og i hospitalspakninger med 56, 98 eller 280 tabletter i enkelt dosis-blistere. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Imprida HCT, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Imprida HCT til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Imprida HCT
3. Sådan skal du tage Imprida HCT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Imprida HCT tabletter indeholder tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Alle disse stoffer hjælper med at kontrollere et højt blodtryk.

- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "calciumkanal-antagonister". Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i muskelcellerne i blodårenes vægge, hvilket forhindrer, at blodårerne trækker sig sammen.
- Valsartan tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "angiotensin II-receptorantagonister". Angiotensin II produceres i kroppen og får blodårerne til at trække sig sammen, så blodtrykket øges. Valsartan virker ved at blokere effekten af angiotensin II.
- Hydrochlorthiazid tilhører en gruppe stoffer, som kaldes "thiazid-diuretika". Hydrochlorthiazid øger udskillelsen af urin, hvilket ligeledes sænker blodtrykket.

Som et resultat af alle tre stoffers virkning, bliver blodårerne mere afslappede og blodtrykket sænkes.

Imprida HCT bruges til at behandle forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som allerede får amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid, og som kan drage fordel af at tage én tablet, som indeholder alle tre stoffer.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE IMPRIDA HCT

Tag ikke Imprida HCT

- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (brug af Imprida HCT tidligt i graviditeten bør også undgås – se afsnittet om Graviditet).
- hvis du er **overfølsom** (allergisk) over for amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, sulfonamid-afledte stoffer (medicin, som bruges til at behandle infektioner i brystet eller urinvejene), eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imprida HCT (se pkt. 6 ”Imprida HCT indeholder”). Hvis du tror, du er overfølsom, skal du tale med din læge, inden du tager Imprida HCT.
- hvis du har en leversygdom, hvor de små galdegange i leveren er ødelagt (biliær cirrose), som fører til ophobning af galde i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** nyrelidelser, eller hvis du er i dialysebehandling.
- hvis du ikke producerer urin (anuri).
- hvis mængden af kalium eller natrium i dit blod er lavere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis mængden af calcium i dit blod er højere end normalt, selvom du bliver behandlet for det.
- hvis du har urinsyreigt (urinsyrekrystaller i leddene).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, må du ikke tage Imprida HCT, og du skal underrette din læge.

Vær ekstra forsigtig med at tage Imprida HCT

- hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet (med eller uden symptomer som fx muskelsvaghed, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- hvis du har et lavt indhold af natrium i blodet (med eller uden symptomer som fx træthed, forvirring, muskelsammentrækninger, kramper).
- hvis du har et højt niveau af calcium i blodet (med eller uden symptomer som fx kvalme, opkastning, forstoppelse, mavesmerter, hyppig vandladning, tørst, muskelsvaghed og -trækninger).
- hvis du tager medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin. Det kan være nødvendigt, at din læge måler dit blods kaliumindhold med regelmæssige mellemrum.
- hvis du har nyreproblemer, har fået en nyretransplantation eller har fået at vide, at du lider af forsnævring i nyrenes blodårer.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har eller har haft hjertevigtt eller sygdom i kranspulsåren, specielt hvis du tager den højeste dosis af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- hvis din læge har fortalt dig, at du har en forsnævring af hjerteklappen (dette kaldes ”aorta- eller mitralklapstenose”) eller hvis du har en unormal fortykkelse af hjertemusklens (dette kaldes ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- hvis du lider af aldosteronisme. Dette er en sygdom, hvor dine binyrer producerer for meget af hormonet aldosteron. Hvis dette gælder for dig, frarådes det, at du tager Imprida HCT.
- hvis du lider af sygdommen systemisk lupus erythematosus (også kaldet ”lupus” eller ”SLE”).
- hvis du har højt blodsukker (diabetes).
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet.
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen.
- hvis du har været overfølsom over for anden blodtrykssænkende medicin eller diuretika (en type medicin også kaldet ”vanddrivende tabletter”), specielt hvis du lider af astma og allergi.
- hvis du har været syg (opkastning eller diarré).
- hvis du bliver svimmel og/eller besvimer under behandlingen med Imprida HCT, skal du fortælle det til din læge med det samme.
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller en uge efter indtagelse af Imprida HCT. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til din læge.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Imprida HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages på dette tidspunkt (se afsnittet om ”Graviditet og amning”).

Brug af Imprida HCT til børn og unge under 18 år frarådes.

Imprida HCT og ældre patienter (65 år og derover)

Imprida HCT kan tages af patienter på 65 år og derover med samme dosis som for voksne patienter og på samme måde, som de allerede tager de tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Ældre patienter, især dem, der tager den højeste dosis af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) skal regelmæssigt have deres blodtryk kontrolleret.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det kan være nødvendigt, at din læge ændrer din dosis eller tager andre forholdssregler. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe med at tage den ene medicin. Dette gælder især, hvis du tager medicin, som er anført herunder:

Tag ikke Imprida HCT sammen med:

- lithium (medicin til behandling af visse typer af depression);
- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin.

Forsigtighed skal udvises ved brug af:

- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer);
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at undgå visse virus-infektioner);
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekræmper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose);
- krampehæmmende og humørstabiliserende medicin, som bruges til behandling af epilepsi og bipolar sygdom (fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon);
- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet);
- simvastatin (medicin som bruges til at behandle højt kolesterol);
- ciclosporin (medicin, som bruges ved transplantation for at undgå afstødning af et organ eller bruges til behandling af andre tilstande, fx leddegigt eller eksem);
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat eller cyclophosphamid;
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedicin);
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik);
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin, såsom metformin eller insulin);
- medicin til behandling af urinsyre-gigt, som fx allupurinol;
- medicin, som kan øge blodsukkeret (betablokkere, diazoxid);
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika;
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antopsykotika, antiepileptika;
- medicin som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, amphotericin eller benzylpenicillin;
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket som fx adrenalin eller noradrenalin;
- medicin mod hiv/aids (fx ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicin til behandling af svampeinfektioner (fx ketoconazol, itraconazol);

- medicin mod sår i spiserøret og spiserørskatar (carbenoxolon);
- medicin til at lindre smerter eller mod betændelse, specielt non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere);
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne);
- glyceryltrinitrat (nitroglycerin) og andre nitrater eller andre stoffer, som kaldes ”vasodilatorer” (mod hjertekramper/angina pectoris);
- anden medicin til behandling af forhøjet blodtryk inkl. metyldopa;
- rifampicin (bruges fx til behandling af tuberkulose);
- perikon (naturlægemiddel mod nedtrykthed);
- dantrolen (infusion ved alvorligt forhøjet kropstemperatur);
- D-vitamin og calciumsalte.

Tal med din læge, før du drikker alkohol. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde for meget og/eller øge risikoen for, at du bliver svimmel eller besvimer.

Brug af Imprida HCT sammen med mad og drikke

Du kan tage Imprida HCT sammen med eller uden mad. Du må ikke indtage grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager Imprida HCT. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan føre til en øget mængde af det aktive stof, amlodipin, i blodet. Dette kan medføre en uforudsigelig forstærkning af Imprida HCTs blodtryksænkende virkning.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal **fortælle det til din læge**, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Imprida HCT, inden du bliver gravid, eller så snart du har konstateret, at du er gravid. Lægen vil råde dig til at tage anden medicin i stedet for Imprida HCT. Imprida HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje graviditetsmåned.

Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Imprida HCT frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Som megen anden medicin, der bruges til behandling af forhøjet blodtryk, kan denne medicin få dig til at føle svimmelhed. Hvis du oplever dette symptom, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE IMPRIDA HCT

Tag altid Imprida HCT nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Dette vil hjælpe dig med at opnå den bedste virkning og mindske risikoen for bivirkninger.

Den sædvanlige dosis af Imprida HCT er **én tablet** daglig.

- Det er bedst, at du tager din medicin på samme tidspunkt hver dag, helst om morgenen.
- Synk tableten hel sammen med et glas vand.
- Du kan tage Imprida HCT sammen med eller uden mad. Tag ikke Imprida HCT sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosis.

Hvis du har taget for meget Imprida HCT

Hvis du ved et uheld har taget for mange Imprida HCT-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Du kan have behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Imprida HCT

Hvis du glemmer at tage din medicin, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du skal tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du tage den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Imprida HCT

Din sygdom kan blive værre, hvis du holder op med at tage Imprida HCT. Du må ikke stoppe med at tage din medicin, medmindre din læge har fortalt dig, at du skal stoppe.

Tag altid denne medicin, også selvom du føler dig rask

Personer med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Imprida HCT kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Disse bivirkninger kan forekomme med bestemte hyppigheder, som er defineret på denne måde:

Meget almindelig: forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter

Almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter

Ikke almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter

Sjælden: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter

Meget sjælden: forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægebehandling

Du skal omgående kontakte din læge, hvis du får et hvilket som helst af følgende symptomer:

Almindelig

- svimmelhed
- lavt blodtryk (følelse af at være ved at besvime, svimmelhed, pludselig besvimelse)

Ikke almindelig

- meget nedsat vandladning (nedsat nyrefunktion)

Sjælden

- spontan blødning
- uregelmæssig hjerterytme
- leversygdomme

Meget sjælden

- overfølsomhedsreaktioner med symptomer som udslæt og kløe,
- angioødem: hævet ansigt, læber eller tunge, svært ved at trække vejret,
- trykkende/strammende brystmerter, der bliver værre eller ikke går væk
- svaghed, blå mærker, feber og hyppige infektioner
- stivhed

Andre mulige bivirkninger ved Imprida HCT:

Almindelig:

- ubehag i maven efter et måltid
- træthed
- hævelse
- lavt kaliumindhold i blodet
- hovedpine
- hyppig vandladning

Ikke almindelig:

- hurtig hjerterytme
- følelse af at alt snurrer rundt
- synsforstyrrelser
- ubehag i maven
- brystmerter
- forøget indhold af urinstof, kreatinin og urinsyre i blodet
- højt indhold af calcium, fedt eller natrium i blodet
- nedsat kaliumindhold i blodet
- dårlig ånde
- diarré
- mundtørhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- vægtøgning
- appetitløshed
- smagsforstyrrelser
- rygsmerter
- hævede led
- muskelkramper/svaghed/smerte
- smerte i arme og ben
- svært ved at stå eller gå som normalt
- svaghed
- nedsat koordinationsevne
- svimmelhed i oprejst tilstand eller efter fysisk aktivitet
- manglende energi
- søvnforstyrrelser
- prikken i huden eller følelsesløshed
- neuropati (smerte og føleforstyrrelser pga. nervebetændelse)
- søvnighed
- pludseligt midlertidigt tab af bevidsthed
- lavt blodtryk ved skift til stående stilling
- impotens
- hoste
- åndenød
- halsirritation

- øget svedtendens
- kløe
- hævelse, rødmen og smerte langs en blodåre
- rødme i huden
- skælven

Ikke kendt:

- ændringer i blodprøveværdier for nyrefunktionen, forhøjet kaliumindhold i dit blod, lavt indhold af røde blodlegemer

Bivirkninger, der er set ved brug af amlodipin, valsartan eller hydrochlorthiazid alene, men ikke ved brug af Imprida HCT eller er set med en højere hyppighed:

Amlodipin

Almindelig:

- hjertebanken
- mavesmerter
- kvalme
- søvnighed
- hedeture

Ikke almindelig:

- ringen for ørerne
- ændrede afføringsvaner
- smerte
- vægttab
- ledsmerter
- skælven
- humørsvingninger
- vandladningsforstyrrelser
- vandladning om natten
- brystforstørrelse hos mænd
- løbende næse
- hårtab
- hududslæt
- lilla hudområder
- udslæt
- misfarvning af huden

Meget sjælden:

- lavt antal hvide blodlegemer og blodplader
- uregelmæssig hjerterytme
- hjerteanfald
- betændelse i maveslimhinden eller i bugspytkirtlen, overvækst af tandkødet, unormale værdier af leverfunktionstest
- leversygdom, der kan opstå sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin
- overfølsomhedsreaktion inklusive hævelse dybt i huden og vejrtrækningsbesvær
- forhøjet niveau af blodsukker
- øget muskelstivhed
- hudreaktioner med rødmen og afskalning, blæredannelser på læber, i øjne eller mund
- kløende udslæt
- betændelse i blodårer

Ikke kendt:

- stivhed i benene og skælvende hænder

Valsartan

Ikke kendt:

- unormalt testresultat af røde blodlegemer
- lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer og blodplader
- forhøjet kaliumindhold i blodet
- forhøjet kreatininindhold i blodet
- unormal leverfunktionstest
- overfølsomhedsreaktion inklusive hævelse dybt i huden og vejrtrækningsbesvær
- muskelsmerter
- svært nedsat vandladning
- kløe
- udslæt
- betændelse i blodårer

Hydrochlorthiazid

Meget almindelig:

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjede lipider i blodet

Almindelig:

- højt indhold af urinsyre i blodet
- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Sjælden:

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- sukker i urinen
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- nedtrykthed (depression)
- uregelmæssig hjerterytme (puls)
- ubehag i maven
- forstoppelse
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin (hæmolytisk anæmi)
- øget hudfølsomhed over for sol
- lilla pletter på huden
- nyresygdomme

Meget sjælden:

- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi, unormal nedbrydning af røde blodlegemer i blodårerne eller andre steder i kroppen)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)
- udslæt, kløe, nældefeber, besvær med vejrtrækningen eller med at synke, svimmelhed (overfølsomhedsreaktioner)
- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt:

- svaghedsfølelse, blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (mulige tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- åndenød
- stærkt nedsat urinmængde (muligt tegn på nyresygdom eller nyresvigt)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Imprida HCT efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter ”Udløbsdato/EXP”. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke pakninger med Imprida HCT, som er beskadiget eller viser tegn på at have været forsøgt åbnet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Imprida HCT indeholder:

- Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat), valsartan og hydrochlorthiazid.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 320 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid. Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose; crospovidon; vandfri kolloid silica; magnesiumstearat; hypromellose; macrogol 4000; talcum; gul jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er brun-gule, ovale tabletter præget med "NVR" på den ene side og "VFL" på den anden side.

Imprida HCT er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter, i multipakninger med 280 tabletter (bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter eller 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter), og i hospitalspakninger med 56, 98 eller 280 tabletter i enkelt dosis-blistere. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Imprida HCT, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>