

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSTENING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Hvit, oval, bikonveks tablett med skåret kant. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VCL".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Imprida HCT er én tablett daglig som fortrinnsvis tas om morgenen.

Før bytte til Imprida HCT bør pasienter kontrolleres på faste doser av enkeltkomponentene tatt til samme tid. Dosen av Imprida HCT bør baseres på dosene av de enkelte komponentene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte.

Høyeste anbefalte dose av Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Imprida HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri (se pkt. 4.3) og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

På grunn av valsartan-komponenten er Imprida HCT kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Maksimal anbefalt dose hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan, og derfor er ikke Imprida HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Hjertesvikt og koronar hjertesykdom*

Det er begrenset erfaring med bruk av Imprida HCT, spesielt ved høyest dose, hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom. Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose av Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eldre (65 år eller eldre)*

Forsiktighet, inkludert hyppigere blodtrykksmonitorering, er anbefalt hos eldre pasienter, spesielt ved høyeste dose av Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, fordi tilgjengelige data i denne pasientgruppen er begrenset.

### *Pediatrike populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Imprida HCT i den pediatrike populasjonen (pasienter under 18 år) for indikasjonen essensiell hypertensjon.

### Administrasjonsmåte

Imprida HCT kan tas med eller uten mat. Tablettene bør svelges hele med litt vann, til samme tid på dagen og fortrinnsvis om morgenen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre sulfonamidderivater, dihydropyridinderivater, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuri og pasienter som får dialyse.
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

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

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks. de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med Imprida HCT. Ved allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel bør elektrolyttbalansen normaliseres før behandling med Imprida HCT påbegynnes.

Dersom uttalt hypotensjon forekommer med Imprida HCT bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert.

### Forandringer i serumelektrolytter

#### *Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid*

I den kontrollerte studien av Imprida HCT, var den motvirkende effekten på serumkalium av valsartan 320 mg og hydroklortiazid 25 mg, tilnærmet balansert av hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter, var den ene eller den andre effekten dominerende. Regelmessige kontroller av serumelektrolytter bør utføres med passende intervaller, for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser.

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

### *Valsartan*

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

### *Hydroklortiazid*

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

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

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

### Nedsatt nyrefunksjon

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

Dosejustering av Imprida HCT er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Nyrearteriestenose

Data vedrørende bruk av Imprida HCT hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre foreligger ikke.

### Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av Imprida HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

### Nedsatt leverfunksjon

Valsartan elimineres hovedsakelig i uforandret form via gallen, mens amlodipin gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, er høyeste anbefalte dose 80 mg valsartan, og derfor er ikke Imprida HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

### Hjertesvikt og koronar hjertesykdom

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

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

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

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med andre vasodilatorer må særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Graviditet

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

#### Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin-II-antagonisten valsartan fordi renin-angiotensinsystemet ikke er aktivert. Imprida HCT er derfor ikke anbefalt hos denne populasjonen.

#### Systemisk lupus erytematosus

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

#### Andre metabolske forstyrrelser

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

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Imprida HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Imprida HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Imprida HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

#### Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Imprida HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

### Akutt trangvinkelglaukom

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

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

### Generelt

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

### Eldre (65 år og eldre)

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonstudier med andre legemidler er utført med Imprida HCT. Derfor er kun informasjon om interaksjoner med andre legemidler som er kjent for de individuelle aktive substansene beskrevet i dette avsnittet.

Det er imidlertid viktig å merke seg at Imprida HCT kan øke den hypotensive effekten av andre antihypertensive midler.

### Samtidig bruk ikke anbefalt

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Valsartan og HCT	Litium	Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og tiazider slik som hydroklortiazid. Kombinasjonen anbefales ikke, til tross for manglende erfaring med samtidig bruk av valsartan og litium. Dersom samtidig bruk er nødvendig anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivåene (se pkt. 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan øke kaliumnivået	Hyppig kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses som nødvendig sammen med valsartan.
Amlodipin	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

## Forsiktighet ved samtidig bruk

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Amlodipin	<i>CYP3A4-hemmere</i> (f.eks. ketokonazol, ittrakonazol, ritonavir)	Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.
	<i>CYP3A4-indusere</i> (antiepileptika [f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfofenytoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [Johannesurt])	Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> ) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.
	<i>Simvastatin</i>	Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.
	<i>Dantrolen (infusjon)</i>	Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.
Valsartan og HCT	<i>Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre (&gt;3 g per dag), og ikke-selektive NSAIDs</i>	NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid når det gis samtidig. Videre kan samtidig bruk av Imprida HCT og NSAIDs føre til forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å kontrollere nyrefunksjonen ved behandlingsstart samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.
Valsartan	<i>Hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir)</i>	Resultater fra en <i>in vitro</i> studie med humant levervev tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1 og for den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan.

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



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

#### Ingen interaksjon

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Valsartan	<i>Annet</i> (cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert ved samtidig bruk av valsartan monoterapi og følgende legemidler: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.  Noen av disse substansene kan interagere med hydroklortiazidkomponenten i Imprida HCT (se interaksjoner knyttet til HCT).
Amlodipin	<i>Annet</i>	I kliniske interaksjonsstudier påvirket ikke amlodipin farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

#### *Amlodipin*

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

#### *Valsartan*

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

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

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

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

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

#### *Hydroklortiazid*

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

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

#### *Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid*

Det foreligger ingen erfaring vedrørende bruk av Imprida HCT hos gravide kvinner. Basert på eksisterende data med medikamentene er bruk av Imprida HCT ikke anbefalt under graviditetens første trimester og kontraindisert under andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amming

Det foreligger ingen informasjon om bruk av valsartan og/eller amlodipin under amming. Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Imprida HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Imprida HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig. Det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier av Imprida HCT på fertilitet.

### *Valsartan*

Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonen hos hann- og hunnrotter ved orale doser opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m<sup>2</sup> (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

### *Amlodipin*

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

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan oppstå.

## **4.8 Bivirkninger**

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

### Informasjon om Imprida HCT

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

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

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

Følgende bivirkninger av Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) samt amlodipin, valsartan og HCT hver for seg, er listet etter MedDRA Organklasser og frekvens.

Svært vanlige: ( $\geq 1/10$ ); vanlige: ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige: ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne: ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne: ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasse-system	Bivirkninger	Frekvens			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose, benmargsdepresjon	--	--	--	Svært sjeldne
	Reduksjon i hemoglobin og hematokrit	--	--	Ikke kjent	--
	Hemolytisk anemi	--	--	--	Svært sjeldne
	Leukopeni	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Neutropeni	--	--	Ikke kjent	--
	Trombocytopeni, av og til med purpura	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Sjeldne
	Aplastisk anemi	--	--	--	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperkalsemi	Mindre vanlige	--	--	Sjeldne
	Hyperglykemi	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hyperlipidemi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Hypokloremisk alkalose	--	--	--	Svært sjeldne
	Hypokalemi	Vanlige	--	--	Svært vanlige
	Hypomagnesemi	--	--	--	Vanlige
	Hyponatremi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Forverring av diabetisk metabolsk tilstand	--	--	--	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	Depresjon	--	--	--	Sjeldne
	Insomni/søvnforstyrrelser	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Humørsvingninger	--	Mindre vanlige	--	

Nevrologiske sykdommer	Unormal koordinasjon	Mindre vanlige	--	--	--
	Svimmelhet	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Postural svimmelhet, anstrengelsesutløst svimmelhet	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret smakssans	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ekstrapyrimidalt syndrom	--	Ikke kjent	--	--
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Hypertoni	--	Svært sjeldne	--	--
	Letargi	Mindre vanlige	--	--	--
	Parestesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Perifer neuropati, neuropati	Mindre vanlige	Svært sjeldne	--	--
	Somnolens	Mindre vanlige	Vanlige	--	--
	Synkope	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tremor	--	Mindre vanlige	--	--
Øyesykdommer	Akutt trangvinkelglaukom	--	--	--	Ikke kjent
	Synssvekkelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	--	Mindre vanlige	--	--
	Vertigo	Mindre vanlige	--	Mindre vanlige	--
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	--	Vanlige	--	--
	Takykardi	Mindre vanlige	--	--	--
	Arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi, og atrieflimmer)	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hjerteinfarkt	--	Svært sjeldne	--	--
Karsykdommer	Rødme	--	Vanlige	--	--
	Hypotensjon	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Flebitt, tromboflebitt	Mindre vanlige	--	--	--
	Vaskulitt	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Mindre vanlige	--
	Dyspne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Åndenød, lungeødem, pneumonitt	--	--	--	Svært sjeldne
	Rhinitt	--	Mindre vanlige	--	--
	Halsirritasjon	Mindre vanlige	--	--	--
Gastrointestinale sykdommer	Mageubehag, smerter i øvre del av magen	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
	Dårlig ånde	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret avføringsmønster	--	Mindre vanlige	--	--
	Forstoppelse	--	--	--	Sjeldne
	Redusert appetitt	--	--	--	Vanlige
	Diare	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Munntørret	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Dyspepsi	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Gastritt	--	Svært sjeldne	--	--
	Gingivahyperplasi	--	Svært sjeldne	--	--
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	--	Vanlige
	Pankreatitt	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Brekninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede leverenzymverdier inkludert økt serumbilirubin	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Hepatitt	--	Svært sjeldne	--	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsott	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne

Hud- og underhuds- sykdommer	Alopesi	--	Mindre vanlige	--	
	Angioødem	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Kutane lupus erytematosus- lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus	--	--	--	Svært sjeldne
	Erythema multiforme	--	Svært sjeldne	--	Ikke kjent
	Eksantem	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Fotosensibiliserings- reaksjoner*	--	--	--	Sjeldne
	Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
	Purpura	--	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Utslett	--	Mindre vanlige	Ikke kjent	Vanlige
	Misfarging av huden	--	Mindre vanlige	--	--
	Urtikaria og andre former for utslett	--	Svært sjeldne	--	Vanlige
	Nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse	--	--	--	Svært sjeldne
	Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	--	Mindre vanlige	--
Ryggsmerter		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
Leddhevelse		Mindre vanlige	--	--	--
Muskelkrampe		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
Muskelsvakhet		Mindre vanlige	--	--	--
Myalgi		Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
Smerte i ekstremitetene		Mindre vanlige	--	--	--

Sykdommer i nyre og urinveier	Forhøyet serumkreatinin	Mindre vanlige	--	Ikke kjent	--
	Vannlatingsproblemer		Mindre vanlige		
	Nattlig vannlating	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyppig vannlating	Vanlige	Mindre vanlige		
	Nyresykdommer	--	--	--	Ikke kjent
	Akutt nyresvikt	Mindre vanlige	--	--	Ikke kjent
	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon	--	--	Ikke kjent	Sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
	Gynekomasti		Mindre vanlige	--	--
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Gangforstyrrelser	Mindre vanlige	--	--	--
	Asteni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
	Ubehag, sykdomsfølelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tretthet	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	--
	Ikke-kardiale brystmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ødem	Vanlige	Vanlige	--	--
	Smerte	--	Mindre vanlige	--	--
	Feber	--	--	--	Ikke kjent
Undersøkelser	Økning av lipider		--		Svært vanlige
	Forhøyet blod-urea-nitrogen	Mindre vanlige	--	--	--
	Økning i urinsyre i blod	Mindre vanlige	--	--	
	Glykosuri				Sjeldne
	Redusert serumkalium	Mindre vanlige	--	--	--
	Økt serumkalium	--	--	Ikke kjent	--
	Vektøkning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Vektreduksjon	--	Mindre vanlige	--	--

\* Se pkt. 4.4 Fotosensibilisering



## 4.9 Overdosering

### Symptomer

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

### Behandling

#### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

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

#### *Amlodipin*

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

Det er ikke sannsynlig at amlodipin kan fjernes ved hemodialyse.

#### *Valsartan*

Det er ikke sannsynlig at valsartan kan fjernes ved hemodialyse.

#### *Hydroklortiazid*

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

Graden hydroklortiazid fjernes med ved hemodialyse er ikke etablert.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin-II-antagonister, rene (valsartan), kombinasjoner med dihydropyridinderivater (amlodipin) og tiaziddiuretika (hydroklortiazid), ATC-kode: C09DX01  
valsartan, amlodipin og hydroklortiazid.

Imprida HCT kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: amlodipin tilhører legemiddelgruppen kalsiumantagonister, valsartan tilhører legemiddelgruppen angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid tilhører legemiddelgruppen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene gir en additiv antihypertensiv effekt.

### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

Imprida HCT ble undersøkt i en dobbeltblind, aktiv-kontrollert studie hos hypertensive pasienter. Totalt 2271 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var 170/107 mmHg) ble behandlet med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg, eller hydroklortiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Ved studiestart fikk pasientene lavere doser av deres kombinasjonsbehandling, og dosen ble opptitrert til full behandlingsdose ved uke 2.

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

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

### *Amlodipin*

Amlodipinkomponenten i Imprida HCT hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til dihydropyridine og ikke-dihydropyridine bindingssteder. Sammentrekningene i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

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

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

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

### *Valsartan*

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin-II-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT<sub>1</sub>-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin-II.

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

Hos de fleste pasientene oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4-6 timer etter inntak av en enkelt oral dose. Antihypertensiv effekt vedvarer i mer enn 24 timer etter administrering. Ved gjentatt dosering vil maksimal blodtrykksreduksjon vanligvis oppnås innen 2-4 uker.

### *Hydroklortiazid*

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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Imprida HCT i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med essensiell hypertensjon. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydroklortiazid har lineær farmakokinetikk.

### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

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

### Amlodipin

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

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

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

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

### Valsartan

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

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

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

*Eliminasjon:* Valsartan utskilles primært i feces (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uforandret legemiddel. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/time, og renal clearance er 0,62 l/time (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

#### Hydroklortiazid

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

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

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

*Biotransformasjon:* Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse.

*Eliminasjon:* Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

#### Spesielle populasjoner

##### *Barn (yngre enn 18 år)*

Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra behandling hos barn.

##### *Eldre (65 år eller eldre)*

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

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

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

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

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

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

Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Imprida HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anuri eller som får dialyse (se pkt. 4.3).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Hos pasienter med mild til moderat kronisk leversykdom er eksponeringen for valsartan (målt som AUC-verdier) i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos friske, frivillige (sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn og vekt). På grunn av valsartan-komponenten er Imprida HCT kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

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

Prekliniske sikkerhetsstudier med opptil 13 ukers varighet ble utført med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos rotter. Kombinasjonen resulterte i forventet reduksjon av røde blodceller (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit og retikulocytter), økning i serumurea, økning i serumkreatinin, økning i serumkalium, jukstaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene og fokal erosjon i magekjertler hos rotter. Alle disse endringene var reversible etter en 4 ukers hvileperiode og ble oppfattet å være overdrevne farmakologiske effekter.

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

#### *Amlodipin*

##### Reproduksjonstoksisitet

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

##### Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager for parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger\* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

### Karsinogenitet, mutagenese

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

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

\* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

### *Valsartan*

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

Hos rotter førte toksiske doser til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drøktigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m<sup>2</sup>-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved ikke-kliniske sikkerhetsstudier på rotter forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og evidens på endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet plasmaurinstoff og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er omtrent 6 til 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m<sup>2</sup>-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var mer uttalte hos silkeaper enn hos rotter ved lik dosering, spesielt i nyrene, hvor endringene førte til nefropati med forhøyet plasmaurea og plasmakreatinin.

Det ble observert hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

#### Drasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Makrogol 4000

Talkum

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PVDC blistere. Et blisterbrett inneholder 7, 10 eller 14 filmdrasjerte tabletter.  
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.  
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

PVC/PVDC perforert endoseblister for bruk på sykehus.  
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.  
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/001-012

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

15.10.2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSTENING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Lysegul, oval, bikonveks tablett med skåret kant. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VDL".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Imprida HCT er én tablett daglig som fortrinnsvis tas om morgenen.

Før bytte til Imprida HCT bør pasienter kontrolleres på faste doser av enkeltkomponentene tatt til samme tid. Dosen av Imprida HCT bør baseres på dosene av de enkelte komponentene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte.

Høyeste anbefalte dose av Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Imprida HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri (se pkt. 4.3) og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

På grunn av valsartan-komponenten er Imprida HCT kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Maksimal anbefalt dose hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan, og derfor er ikke Imprida HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).



### *Hjertesvikt og koronar hjertesykdom*

Det er begrenset erfaring med bruk av Imprida HCT, spesielt ved høyest dose, hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom. Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose av Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eldre (65 år eller eldre)*

Forsiktighet, inkludert hyppigere blodtrykksmonitorering, er anbefalt hos eldre pasienter, spesielt ved høyeste dose av Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, fordi tilgjengelige data i denne pasientgruppen er begrenset.

### *Pediatrike populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Imprida HCT i den pediatrike populasjonen (pasienter under 18 år) for indikasjonen essensiell hypertensjon.

### Administrasjonsmåte

Imprida HCT kan tas med eller uten mat. Tablettene bør svelges hele med litt vann, til samme tid på dagen og fortrinnsvis om morgenen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre sulfonamidderivater, dihydropyridinderivater, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuri og pasienter som får dialyse.
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

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

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks, de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med Imprida HCT. Ved allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel bør elektrolyttbalansen normaliseres før behandling med Imprida HCT påbegynnes.

Dersom uttalt hypotensjon forekommer med Imprida HCT bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert.

### Forandringer i serumelektrolytter

#### *Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid*

I den kontrollerte studien av Imprida HCT, var den motvirkende effekten på serumkalium av valsartan 320 mg og hydroklortiazid 25 mg, tilnærmet balansert av hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter, var den ene eller den andre effekten dominerende. Regelmessige kontroller av serumelektrolytter bør utføres med passende intervaller, for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser.

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

### *Valsartan*

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

### *Hydroklortiazid*

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

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

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

### Nedsatt nyrefunksjon

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

Dosejustering av Imprida HCT er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Nyrearteriestenose

Data vedrørende bruk av Imprida HCT hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre foreligger ikke.

### Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av Imprida HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

### Nedsatt leverfunksjon

Valsartan elimineres hovedsakelig i uforandret form via gallen, mens amlodipin gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, er høyeste anbefalte dose 80 mg valsartan, og derfor er ikke Imprida HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

### Hjertesvikt og koronar hjertesykdom

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

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

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

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med andre vasodilatorer må særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Graviditet

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

#### Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin-II-antagonisten valsartan fordi renin-angiotensinsystemet ikke er aktivert. Imprida HCT er derfor ikke anbefalt hos denne populasjonen.

#### Systemisk lupus erytematosus

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

#### Andre metabolske forstyrrelser

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

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Imprida HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Imprida HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Imprida HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

#### Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Imprida HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

### Akutt trangvinkelglaukom

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

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

### Generelt

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

### Eldre (65 år og eldre)

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonstudier med andre legemidler er utført med Imprida HCT. Derfor er kun informasjon om interaksjoner med andre legemidler som er kjent for de individuelle aktive substansene beskrevet i dette avsnittet.

Det er imidlertid viktig å merke seg at Imprida HCT kan øke den hypotensive effekten av andre antihypertensive midler.

### Samtidig bruk ikke anbefalt

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Valsartan og HCT	Litium	Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og tiazider slik som hydroklortiazid. Kombinasjonen anbefales ikke, til tross for manglende erfaring med samtidig bruk av valsartan og litium. Dersom samtidig bruk er nødvendig anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivåene (se pkt. 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan øke kaliumnivået	Hyppig kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses som nødvendig sammen med valsartan.
Amlodipin	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

## Forsiktighet ved samtidig bruk

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Amlodipin	<i>CYP3A4-hemmere</i> (f.eks. ketokonazol, ittrakonazol, ritonavir)	Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.
	<i>CYP3A4-indusere</i> (antiepileptika [f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfofenytoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [Johannesurt])	Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> ) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.
	<i>Simvastatin</i>	Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.
	<i>Dantrolen (infusjon)</i>	Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.
Valsartan og HCT	<i>Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre (&gt;3 g per dag), og ikke-selektive NSAIDs</i>	NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid når det gis samtidig. Videre kan samtidig bruk av Imprida HCT og NSAIDs føre til forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å kontrollere nyrefunksjonen ved behandlingsstart samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.
Valsartan	<i>Hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir)</i>	Resultater fra en <i>in vitro</i> studie med humant levervev tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1 og for den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan.

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

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

#### Ingen interaksjon

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Valsartan	<i>Annet</i> (cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert ved samtidig bruk av valsartan monoterapi og følgende legemidler: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.  Noen av disse substansene kan interagere med hydroklortiazidkomponenten i Imprida HCT (se interaksjoner knyttet til HCT).
Amlodipin	<i>Annet</i>	I kliniske interaksjonsstudier påvirket ikke amlodipin farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

#### *Amlodipin*

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

#### *Valsartan*

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

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

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

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

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

#### *Hydroklortiazid*

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

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

#### *Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid*

Det foreligger ingen erfaring vedrørende bruk av Imprida HCT hos gravide kvinner. Basert på eksisterende data med medikamentene er bruk av Imprida HCT ikke anbefalt under graviditetens første trimester og kontraindisert under andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).



### Amming

Det foreligger ingen informasjon om bruk av valsartan og/eller amlodipin under amming. Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Imprida HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Imprida HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig. Det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier av Imprida HCT på fertilitet.

### *Valsartan*

Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonen hos hann- og hunnrotter ved orale doser opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m<sup>2</sup> (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

### *Amlodipin*

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

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan oppstå.

## **4.8 Bivirkninger**

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

### Informasjon om Imprida HCT

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

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

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

Følgende bivirkninger av Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) samt amlodipin, valsartan og HCT hver for seg, er listet etter MedDRA Organklasser og frekvens.

Svært vanlige: ( $\geq 1/10$ ); vanlige: ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige: ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne: ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne: ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasse-system	Bivirkninger	Frekvens			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose, benmargsdepresjon	--	--	--	Svært sjeldne
	Reduksjon i hemoglobin og hematokrit	--	--	Ikke kjent	--
	Hemolytisk anemi	--	--	--	Svært sjeldne
	Leukopeni	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Neutropeni	--	--	Ikke kjent	--
	Trombocytopeni, av og til med purpura	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Sjeldne
	Aplastisk anemi	--	--	--	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperkalsemi	Mindre vanlige	--	--	Sjeldne
	Hyperglykemi	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hyperlipidemi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Hypokloremisk alkalose	--	--	--	Svært sjeldne
	Hypokalemi	Vanlige	--	--	Svært vanlige
	Hypomagnesemi	--	--	--	Vanlige
	Hyponatremi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Forverring av diabetisk metabolsk tilstand	--	--	--	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	Depresjon	--	--	--	Sjeldne
	Insomni/søvnforstyrrelser	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Humørsvingninger	--	Mindre vanlige	--	

Nevrologiske sykdommer	Unormal koordinasjon	Mindre vanlige	--	--	--
	Svimmelhet	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Postural svimmelhet, anstrengelsesutløst svimmelhet	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret smakssans	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ekstrapyrimidalt syndrom	--	Ikke kjent	--	--
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Hypertoni	--	Svært sjeldne	--	--
	Letargi	Mindre vanlige	--	--	--
	Parestesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Perifer neuropati, neuropati	Mindre vanlige	Svært sjeldne	--	--
	Somnolens	Mindre vanlige	Vanlige	--	--
	Synkope	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tremor	--	Mindre vanlige	--	--
Øyesykdommer	Akutt trangvinkelglaukom	--	--	--	Ikke kjent
	Synssvekkelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	--	Mindre vanlige	--	--
	Vertigo	Mindre vanlige	--	Mindre vanlige	--
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	--	Vanlige	--	--
	Takykardi	Mindre vanlige	--	--	--
	Arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi, og atrieflimmer)	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hjerteinfarkt	--	Svært sjeldne	--	--
Karsykdommer	Rødme	--	Vanlige	--	--
	Hypotensjon	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Flebitt, tromboflebitt	Mindre vanlige	--	--	--
	Vaskulitt	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Mindre vanlige	--
	Dyspne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Åndenød, lungeødem, pneumonitt	--	--	--	Svært sjeldne
	Rhinitt	--	Mindre vanlige	--	--
	Halsirritasjon	Mindre vanlige	--	--	--
Gastrointestinale sykdommer	Mageubehag, smerter i øvre del av magen	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
	Dårlig ånde	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret avføringsmønster	--	Mindre vanlige	--	--
	Forstoppelse	--	--	--	Sjeldne
	Redusert appetitt	--	--	--	Vanlige
	Diare	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Munntørret	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Dyspepsi	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Gastritt	--	Svært sjeldne	--	--
	Gingivahyperplasi	--	Svært sjeldne	--	--
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	--	Vanlige
	Pankreatitt	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Brekninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede leverenzymverdier inkludert økt serumbilirubin	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Hepatitt	--	Svært sjeldne	--	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsott	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne

Hud- og underhudssykdommer	Alopesi	--	Mindre vanlige	--	
	Angioødem	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus	--	--	--	Svært sjeldne
	Erythema multiforme	--	Svært sjeldne	--	Ikke kjent
	Eksantem	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Fotosensibiliseringsreaksjoner*	--	--	--	Sjeldne
	Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
	Purpura	--	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Utslett	--	Mindre vanlige	Ikke kjent	Vanlige
	Misfarging av huden	--	Mindre vanlige	--	--
	Urtikaria og andre former for utslett	--	Svært sjeldne	--	Vanlige
	Nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse	--	--	--	Svært sjeldne
	Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	--	Mindre vanlige	--
Ryggsmerter		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
Leddhevelse		Mindre vanlige	--	--	--
Muskelkrampe		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
Muskelsvakhet		Mindre vanlige	--	--	--
Myalgi		Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
Smerte i ekstremitetene		Mindre vanlige	--	--	--

Sykdommer i nyre og urinveier	Forhøyet serumkreatinin	Mindre vanlige	--	Ikke kjent	--
	Vannlatingsproblemer		Mindre vanlige		
	Nattlig vannlating	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyppig vannlating	Vanlige	Mindre vanlige		
	Nyresykdommer	--	--	--	Ikke kjent
	Akutt nyresvikt	Mindre vanlige	--	--	Ikke kjent
	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon	--	--	Ikke kjent	Sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
	Gynekomasti		Mindre vanlige	--	--
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Gangforstyrrelser	Mindre vanlige	--	--	--
	Asteni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
	Ubehag, sykdomsfølelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tretthet	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	--
	Ikke-kardiale brystmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ødem	Vanlige	Vanlige	--	--
	Smerte	--	Mindre vanlige	--	--
	Feber	--	--	--	Ikke kjent
Undersøkelser	Økning av lipider		--		Svært vanlige
	Forhøyet blod-urea-nitrogen	Mindre vanlige	--	--	--
	Økning i urinsyre i blod	Mindre vanlige	--	--	
	Glykosuri				Sjeldne
	Redusert serumkalium	Mindre vanlige	--	--	--
	Økt serumkalium	--	--	Ikke kjent	--
	Vektøkning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Vektreduksjon	--	Mindre vanlige	--	--

\* Se pkt. 4.4 Fotosensibilisering

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

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

### Behandling

#### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

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

#### *Amlodipin*

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

Det er ikke sannsynlig at amlodipin kan fjernes ved hemodialyse.

#### *Valsartan*

Det er ikke sannsynlig at valsartan kan fjernes ved hemodialyse.

#### *Hydroklortiazid*

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

Graden hydroklortiazid fjernes med ved hemodialyse er ikke etablert.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin-II-antagonister, rene (valsartan), kombinasjoner med dihydropyridinderivater (amlodipin) og tiaziddiuretika (hydroklortiazid), ATC-kode: C09DX01  
valsartan, amlodipin og hydroklortiazid.

Imprida HCT kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: amlodipin tilhører legemiddelgruppen kalsiumantagonister, valsartan tilhører legemiddelgruppen angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid tilhører legemiddelgruppen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene gir en additiv antihypertensiv effekt.

### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

Imprida HCT ble undersøkt i en dobbeltblind, aktiv-kontrollert studie hos hypertensive pasienter. Totalt 2271 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var 170/107 mmHg) ble behandlet med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg, eller hydroklortiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Ved studiestart fikk pasientene lavere doser av deres kombinasjonsbehandling, og dosen ble opptitrert til full behandlingsdose ved uke 2.

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

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

### *Amlodipin*

Amlodipinkomponenten i Imprida HCT hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til dihydropyridine og ikke-dihydropyridine bindingssteder. Sammentrekningene i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

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

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

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

### *Valsartan*

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin-II-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT<sub>1</sub>-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin-II.

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

Hos de fleste pasientene oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4-6 timer etter inntak av en enkelt oral dose. Antihypertensiv effekt vedvarer i mer enn 24 timer etter administrering. Ved gjentatt dosering vil maksimal blodtrykksreduksjon vanligvis oppnås innen 2-4 uker.



### *Hydroklortiazid*

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydroklortiazid har lineær farmakokinetikk.

### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

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

### Amlodipin

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

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

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

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

### Valsartan

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

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

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

*Eliminasjon:* Valsartan utskilles primært i feces (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uforandret legemiddel. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/time, og renal clearance er 0,62 l/time (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

#### Hydroklortiazid

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

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

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

*Biotransformasjon:* Hydroklortiazid elimineres hovedsakelig som uforandret forbindelse.

*Eliminasjon:* Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

#### Spesielle populasjoner

##### *Barn (yngre enn 18 år)*

Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra behandling hos barn.

##### *Eldre (65 år eller eldre)*

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

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

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

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

### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

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

Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Imprida HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anuri eller som får dialyse (se pkt. 4.3).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Hos pasienter med mild til moderat kronisk leversykdom er eksponeringen for valsartan (målt som AUC-verdier) i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos friske, frivillige (sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn og vekt). På grunn av valsartan-komponenten er Imprida HCT kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

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

Prekliniske sikkerhetsstudier med opptil 13 ukers varighet ble utført med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos rotter. Kombinasjonen resulterte i forventet reduksjon av røde blodceller (erythrocytter, hemoglobin, hematokrit og retikulocytter), økning i serumurea, økning i serumkreatinin, økning i serumkalium, jukstaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene og fokal erosjon i magekjertler hos rotter. Alle disse endringene var reversible etter en 4 ukers hvileperiode og ble oppfattet å være overdrevne farmakologiske effekter.

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

### *Amlodipin*

#### Reproduksjonstoksisitet

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

#### Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger\* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

### Karsinogenitet, mutagenese

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

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

\* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

### *Valsartan*

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

Hos rotter førte toksiske doser til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m<sup>2</sup>-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved ikke-kliniske sikkerhetsstudier på rotter forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og evidens på endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet plasmaurininstoff og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er omtrent 6 til 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m<sup>2</sup>-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var mer uttalte hos silkeaper enn hos rotter ved lik dosering, spesielt i nyrene, hvor endringene førte til nefropati med forhøyet plasmaurea og plasmakreatinin.

Det ble observert hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

#### Drasjering

Hypromellose

Makrogol 4000

Talkum

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PVDC blistere. Et blisterbrett inneholder 7, 10 eller 14 filmdrasjerte tabletter.  
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.  
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

PVC/PVDC perforert endoseblister for bruk på sykehus.  
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.  
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/013-024

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

15.10.2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSTENING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Gul, oval, bikonveks tablett med skåret kant. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VEL".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Imprida HCT er én tablett daglig som fortrinnsvis tas om morgenen.

Før bytte til Imprida HCT bør pasienter kontrolleres på faste doser av enkeltkomponentene tatt til samme tid. Dosen av Imprida HCT bør baseres på dosene av de enkelte komponentene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte.

Høyeste anbefalte dose av Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Imprida HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri (se pkt. 4.3) og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

På grunn av valsartan-komponenten er Imprida HCT kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Maksimal anbefalt dose hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan, og derfor er ikke Imprida HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Hjertesvikt og koronar hjertesykdom*

Det er begrenset erfaring med bruk av Imprida HCT, spesielt ved høyest dose, hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom. Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose av Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eldre (65 år eller eldre)*

Forsiktighet, inkludert hyppigere blodtrykksmonitorering, er anbefalt hos eldre pasienter, spesielt ved høyeste dose av Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, fordi tilgjengelige data i denne pasientgruppen er begrenset.

### *Pediatrike populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Imprida HCT i den pediatrike populasjonen (pasienter under 18 år) for indikasjonen essensiell hypertensjon.

### Administrasjonsmåte

Imprida HCT kan tas med eller uten mat. Tablettene bør svelges hele med litt vann, til samme tid på dagen og fortrinnsvis om morgenen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre sulfonamidderivater, dihydropyridinderivater, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuri og pasienter som får dialyse.
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

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

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks, de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med Imprida HCT. Ved allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel bør elektrolyttbalansen normaliseres før behandling med Imprida HCT påbegynnes.

Dersom uttalt hypotensjon forekommer med Imprida HCT bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert.

### Forandringer i serumelektrolytter

#### *Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid*

I den kontrollerte studien av Imprida HCT, var den motvirkende effekten på serumkalium av valsartan 320 mg og hydroklortiazid 25 mg, tilnærmet balansert av hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter, var den ene eller den andre effekten dominerende. Regelmessige kontroller av serumelektrolytter bør utføres med passende intervaller, for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser.

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

### *Valsartan*

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

### *Hydroklortiazid*

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

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

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

### Nedsatt nyrefunksjon

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

Dosejustering av Imprida HCT er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Nyrearteriestenose

Data vedrørende bruk av Imprida HCT hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre foreligger ikke.

### Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av Imprida HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

### Nedsatt leverfunksjon

Valsartan elimineres hovedsakelig i uforandret form via gallen, mens amlodipin gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, er høyeste anbefalte dose 80 mg valsartan, og derfor er ikke Imprida HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

### Hjertesvikt og koronar hjertesykdom

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



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

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

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med andre vasodilatorer må særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Graviditet

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

#### Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin-II-antagonisten valsartan fordi renin-angiotensinsystemet ikke er aktivert. Imprida HCT er derfor ikke anbefalt hos denne populasjonen.

#### Systemisk lupus erytematosus

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

#### Andre metabolske forstyrrelser

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

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Imprida HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Imprida HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Imprida HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

#### Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Imprida HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

### Akutt trangvinkelglaukom

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

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

### Generelt

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

### Eldre (65 år og eldre)

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonstudier med andre legemidler er utført med Imprida HCT. Derfor er kun informasjon om interaksjoner med andre legemidler som er kjent for de individuelle aktive substansene beskrevet i dette avsnittet.

Det er imidlertid viktig å merke seg at Imprida HCT kan øke den hypotensive effekten av andre antihypertensive midler.

### Samtidig bruk ikke anbefalt

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Valsartan og HCT	Litium	Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og tiazider slik som hydroklortiazid. Kombinasjonen anbefales ikke, til tross for manglende erfaring med samtidig bruk av valsartan og litium. Dersom samtidig bruk er nødvendig anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivåene (se pkt. 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan øke kaliumnivået	Hyppig kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses som nødvendig sammen med valsartan.
Amlodipin	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

## Forsiktighet ved samtidig bruk

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Amlodipin	<i>CYP3A4-hemmere</i> (f.eks. ketokonazol, ittrakonazol, ritonavir)	Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.
	<i>CYP3A4-indusere</i> (antiepileptika [f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfofenytoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [Johannesurt])	Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> ) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.
	<i>Simvastatin</i>	Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.
	<i>Dantrolen (infusjon)</i>	Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.
Valsartan og HCT	<i>Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre (&gt;3 g per dag), og ikke-selektive NSAIDs</i>	NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid når det gis samtidig. Videre kan samtidig bruk av Imprida HCT og NSAIDs føre til forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å kontrollere nyrefunksjonen ved behandlingsstart samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.
Valsartan	<i>Hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir)</i>	Resultater fra en <i>in vitro</i> studie med humant levervev tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1 og for den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan.

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

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

#### Ingen interaksjon

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Valsartan	<i>Annet</i> (cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert ved samtidig bruk av valsartan monoterapi og følgende legemidler: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.  Noen av disse substansene kan interagere med hydroklortiazidkomponenten i Imprida HCT (se interaksjoner knyttet til HCT).
Amlodipin	<i>Annet</i>	I kliniske interaksjonsstudier påvirket ikke amlodipin farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

#### *Amlodipin*

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

#### *Valsartan*

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

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

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

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

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

#### *Hydroklortiazid*

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

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

#### *Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid*

Det foreligger ingen erfaring vedrørende bruk av Imprida HCT hos gravide kvinner. Basert på eksisterende data med medikamentene er bruk av Imprida HCT ikke anbefalt under graviditetens første trimester og kontraindisert under andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amming

Det foreligger ingen informasjon om bruk av valsartan og/eller amlodipin under amming. Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Imprida HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Imprida HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig. Det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier av Imprida HCT på fertilitet.

### *Valsartan*

Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonen hos hann- og hunnrotter ved orale doser opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m<sup>2</sup> (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

### *Amlodipin*

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

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan oppstå.

## **4.8 Bivirkninger**

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

### Informasjon om Imprida HCT

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

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

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

Følgende bivirkninger av Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) samt amlodipin, valsartan og HCT hver for seg, er listet etter MedDRA Organklasser og frekvens.

Svært vanlige: ( $\geq 1/10$ ); vanlige: ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige: ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne: ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne: ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasse-system	Bivirkninger	Frekvens			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose, benmargsdepresjon	--	--	--	Svært sjeldne
	Reduksjon i hemoglobin og hematokrit	--	--	Ikke kjent	--
	Hemolytisk anemi	--	--	--	Svært sjeldne
	Leukopeni	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Neutropeni	--	--	Ikke kjent	--
	Trombocytopeni, av og til med purpura	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Sjeldne
	Aplastisk anemi	--	--	--	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperkalsemi	Mindre vanlige	--	--	Sjeldne
	Hyperglykemi	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hyperlipidemi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Hypokloremisk alkalose	--	--	--	Svært sjeldne
	Hypokalemi	Vanlige	--	--	Svært vanlige
	Hypomagnesemi	--	--	--	Vanlige
	Hyponatremi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Forverring av diabetisk metabolsk tilstand	--	--	--	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	Depresjon	--	--	--	Sjeldne
	Insomni/søvnforstyrrelser	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Humørsvingninger	--	Mindre vanlige	--	



Nevrologiske sykdommer	Unormal koordinasjon	Mindre vanlige	--	--	--
	Svimmelhet	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Postural svimmelhet, anstrengelsesutløst svimmelhet	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret smakssans	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ekstrapyrimidalt syndrom	--	Ikke kjent	--	--
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Hypertoni	--	Svært sjeldne	--	--
	Letargi	Mindre vanlige	--	--	--
	Parestesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Perifer neuropati, neuropati	Mindre vanlige	Svært sjeldne	--	--
	Somnolens	Mindre vanlige	Vanlige	--	--
	Synkope	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tremor	--	Mindre vanlige	--	--
Øyesykdommer	Akutt trangvinkelglaukom	--	--	--	Ikke kjent
	Synssvekkelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	--	Mindre vanlige	--	--
	Vertigo	Mindre vanlige	--	Mindre vanlige	--
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	--	Vanlige	--	--
	Takykardi	Mindre vanlige	--	--	--
	Arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi, og atrieflimmer)	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hjerteinfarkt	--	Svært sjeldne	--	--
Karsykdommer	Rødme	--	Vanlige	--	--
	Hypotensjon	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Flebitt, tromboflebitt	Mindre vanlige	--	--	--
	Vaskulitt	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Mindre vanlige	--
	Dyspne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Åndenød, lungeødem, pneumonitt	--	--	--	Svært sjeldne
	Rhinitt	--	Mindre vanlige	--	--
	Halsirritasjon	Mindre vanlige	--	--	--
Gastrointestinale sykdommer	Mageubehag, smerter i øvre del av magen	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
	Dårlig ånde	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret avføringsmønster	--	Mindre vanlige	--	--
	Forstoppelse	--	--	--	Sjeldne
	Redusert appetitt	--	--	--	Vanlige
	Diare	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Munntørret	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Dyspepsi	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Gastritt	--	Svært sjeldne	--	--
	Gingivahyperplasi	--	Svært sjeldne	--	--
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	--	Vanlige
	Pankreatitt	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Brekninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede leverenzymverdier inkludert økt serumbilirubin	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Hepatitt	--	Svært sjeldne	--	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsott	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne

Hud- og underhudssykdommer	Alopesi	--	Mindre vanlige	--	
	Angioødem	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Kutane lupus erytematosus-lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus	--	--	--	Svært sjeldne
	Erythema multiforme	--	Svært sjeldne	--	Ikke kjent
	Eksantem	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Fotosensibiliseringsreaksjoner*	--	--	--	Sjeldne
	Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
	Purpura	--	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Utslett	--	Mindre vanlige	Ikke kjent	Vanlige
	Misfarging av huden	--	Mindre vanlige	--	--
	Urtikaria og andre former for utslett	--	Svært sjeldne	--	Vanlige
	Nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse	--	--	--	Svært sjeldne
	Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	--	Mindre vanlige	--
Ryggsmerter		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
Leddhevelse		Mindre vanlige	--	--	--
Muskelkrampe		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
Muskelsvakhet		Mindre vanlige	--	--	--
Myalgi		Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
Smerte i ekstremitetene		Mindre vanlige	--	--	--

Sykdommer i nyre og urinveier	Forhøyet serumkreatinin	Mindre vanlige	--	Ikke kjent	--
	Vannlatingsproblemer		Mindre vanlige		
	Nattlig vannlating	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyppig vannlating	Vanlige	Mindre vanlige		
	Nyresykdommer	--	--	--	Ikke kjent
	Akutt nyresvikt	Mindre vanlige	--	--	Ikke kjent
	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon	--	--	Ikke kjent	Sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
	Gynekomasti		Mindre vanlige	--	--
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Gangforstyrrelser	Mindre vanlige	--	--	--
	Asteni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
	Ubehag, sykdomsfølelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tretthet	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	--
	Ikke-kardiale brystmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ødem	Vanlige	Vanlige	--	--
	Smerte	--	Mindre vanlige	--	--
	Feber	--	--	--	Ikke kjent
Undersøkelser	Økning av lipider		--		Svært vanlige
	Forhøyet blod-urea-nitrogen	Mindre vanlige	--	--	--
	Økning i urinsyre i blod	Mindre vanlige	--	--	
	Glykosuri				Sjeldne
	Redusert serumkalium	Mindre vanlige	--	--	--
	Økt serumkalium	--	--	Ikke kjent	--
	Vektøkning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Vektreduksjon	--	Mindre vanlige	--	--

\* Se pkt. 4.4 Fotosensibilisering

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

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

### Behandling

#### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

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

#### *Amlodipin*

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

Det er ikke sannsynlig at amlodipin kan fjernes ved hemodialyse.

#### *Valsartan*

Det er ikke sannsynlig at valsartan kan fjernes ved hemodialyse.

#### *Hydroklortiazid*

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

Graden hydroklortiazid fjernes med ved hemodialyse er ikke etablert.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin-II-antagonister, rene (valsartan), kombinasjoner med dihydropyridinderivater (amlodipin) og tiaziddiuretika (hydroklortiazid), ATC-kode: C09DX01  
valsartan, amlodipin og hydroklortiazid.

Imprida HCT kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: amlodipin tilhører legemiddelgruppen kalsiumantagonister, valsartan tilhører legemiddelgruppen angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid tilhører legemiddelgruppen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene gir en additiv antihypertensiv effekt.

### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

Imprida HCT ble undersøkt i en dobbeltblind, aktiv-kontrollert studie hos hypertensive pasienter. Totalt 2271 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var 170/107 mmHg) ble behandlet med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg, eller hydroklortiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Ved studiestart fikk pasientene lavere doser av deres kombinasjonsbehandling, og dosen ble opptitrert til full behandlingsdose ved uke 2.

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

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

### *Amlodipin*

Amlodipinkomponenten i Imprida HCT hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til dihydropyridine og ikke-dihydropyridine bindingssteder. Sammentrekningene i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

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

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

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

### *Valsartan*

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin-II-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT<sub>1</sub>-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin-II.

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

Hos de fleste pasientene oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4-6 timer etter inntak av en enkelt oral dose. Antihypertensiv effekt vedvarer i mer enn 24 timer etter administrering. Ved gjentatt dosering vil maksimal blodtrykksreduksjon vanligvis oppnås innen 2-4 uker.

### *Hydroklortiazid*

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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Imprida HCT i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med essensiell hypertensjon. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydroklortiazid har lineær farmakokinetikk.

### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

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

### Amlodipin

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

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

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

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

### Valsartan

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

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

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

*Eliminasjon:* Valsartan utskilles primært i feces (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uforandret legemiddel. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/time, og renal clearance er 0,62 l/time (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

#### Hydroklortiazid

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

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

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

*Biotransformasjon:* Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse.

*Eliminasjon:* Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

#### Spesielle populasjoner

##### *Barn (yngre enn 18 år)*

Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra behandling hos barn.

##### *Eldre (65 år eller eldre)*

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

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

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

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



### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

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

Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Imprida HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anuri eller som får dialyse (se pkt. 4.3).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Hos pasienter med mild til moderat kronisk leversykdom er eksponeringen for valsartan (målt som AUC-verdier) i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos friske, frivillige (sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn og vekt). På grunn av valsartan-komponenten er Imprida HCT kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

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

Prekliniske sikkerhetsstudier med opptil 13 ukers varighet ble utført med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos rotter. Kombinasjonen resulterte i forventet reduksjon av røde blodceller (erythrocytter, hemoglobin, hematokrit og retikulocytter), økning i serumurea, økning i serumkreatinin, økning i serumkalium, jukstaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene og fokal erosjon i magekjertler hos rotter. Alle disse endringene var reversible etter en 4 ukers hvileperiode og ble oppfattet å være overdrevne farmakologiske effekter.

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

### *Amlodipin*

#### Reproduksjonstoksisitet

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

#### Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger\* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

### Karsinogenitet, mutagenese

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

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

\* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

### *Valsartan*

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

Hos rotter førte toksiske doser til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m<sup>2</sup>-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved ikke-kliniske sikkerhetsstudier på rotter forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og evidens på endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet plasmaurininstoff og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er omtrent 6 til 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m<sup>2</sup>-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var mer uttalte hos silkeaper enn hos rotter ved lik dosering, spesielt i nyrene, hvor endringene førte til nefropati med forhøyet plasmaurea og plasmakreatinin.

Det ble observert hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

#### Drasjering

Hypromellose

Makrogol 4000

Talkum

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PVDC blistere. Et blisterbrett inneholder 7, 10 eller 14 filmdrasjerte tabletter.  
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.  
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

PVC/PVDC perforert endoseblister for bruk på sykehus.  
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.  
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/025-036

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

15.10.2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSTENING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Brun-gul, oval, bikonveks tablett med skåret kant. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VHL".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Imprida HCT er én tablett daglig som fortrinnsvis tas om morgenen.

Før bytte til Imprida HCT bør pasienter kontrolleres på faste doser av enkeltkomponentene tatt til samme tid. Dosen av Imprida HCT bør baseres på dosene av de enkelte komponentene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte.

Høyeste anbefalte dose av Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Imprida HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri (se pkt. 4.3) og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR)  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

På grunn av valsartan-komponenten er Imprida HCT kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Maksimal anbefalt dose hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan, og derfor er ikke Imprida HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Hjertesvikt og koronar hjertesykdom*

Det er begrenset erfaring med bruk av Imprida HCT, spesielt ved høyest dose, hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom. Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose av Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eldre (65 år eller eldre)*

Forsiktighet, inkludert hyppigere blodtrykksmonitorering, er anbefalt hos eldre pasienter, spesielt ved høyeste dose av Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, fordi tilgjengelige data i denne pasientgruppen er begrenset.

### *Pediatrike populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Imprida HCT i den pediatrike populasjonen (pasienter under 18 år) for indikasjonen essensiell hypertensjon.

### Administrasjonsmåte

Imprida HCT kan tas med eller uten mat. Tablettene bør svelges hele med litt vann, til samme tid på dagen og fortrinnsvis om morgenen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre sulfonamidderivater, dihydropyridinderivater, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuri og pasienter som får dialyse.
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

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

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks. de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med Imprida HCT. Ved allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel bør elektrolyttbalansen normaliseres før behandling med Imprida HCT påbegynnes.

Dersom uttalt hypotensjon forekommer med Imprida HCT bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert.

### Forandringer i serumelektrolytter

#### *Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid*

I den kontrollerte studien av Imprida HCT, var den motvirkende effekten på serumkalium av valsartan 320 mg og hydroklortiazid 25 mg, tilnærmet balansert av hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter, var den ene eller den andre effekten dominerende. Regelmessige kontroller av serumelektrolytter bør utføres med passende intervaller, for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser.

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

### *Valsartan*

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

### *Hydroklortiazid*

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

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

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

### Nedsatt nyrefunksjon

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

Dosejustering av Imprida HCT er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Nyrearteriestenose

Data vedrørende bruk av Imprida HCT hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre foreligger ikke.

### Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av Imprida HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

### Nedsatt leverfunksjon

Valsartan elimineres hovedsakelig i uforandret form via gallen, mens amlodipin gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, er høyeste anbefalte dose 80 mg valsartan, og derfor er ikke Imprida HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

### Hjertesvikt og koronar hjertesykdom

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

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

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

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med andre vasodilatorer må særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Graviditet

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

#### Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin-II-antagonisten valsartan fordi renin-angiotensinsystemet ikke er aktivert. Imprida HCT er derfor ikke anbefalt hos denne populasjonen.

#### Systemisk lupus erytematosus

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

#### Andre metabolske forstyrrelser

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

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Imprida HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Imprida HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Imprida HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

#### Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Imprida HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

### Akutt trangvinkelglaukom

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

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

### Generelt

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

### Eldre (65 år og eldre)

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonstudier med andre legemidler er utført med Imprida HCT. Derfor er kun informasjon om interaksjoner med andre legemidler som er kjent for de individuelle aktive substansene beskrevet i dette avsnittet.

Det er imidlertid viktig å merke seg at Imprida HCT kan øke den hypotensive effekten av andre antihypertensive midler.

### Samtidig bruk ikke anbefalt

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Valsartan og HCT	Litium	Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og tiazider slik som hydroklortiazid. Kombinasjonen anbefales ikke, til tross for manglende erfaring med samtidig bruk av valsartan og litium. Dersom samtidig bruk er nødvendig anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivåene (se pkt. 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan øke kaliumnivået	Hyppig kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses som nødvendig sammen med valsartan.
Amlodipin	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.



## Forsiktighet ved samtidig bruk

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Amlodipin	<i>CYP3A4-hemmere</i> (f.eks. ketokonazol, ittrakonazol, ritonavir)	Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.
	<i>CYP3A4-indusere</i> (antiepileptika [f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfofenytoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [Johannesurt])	Det foreligger ikke data angående effekt av CYP3A4-indusere på amlodipin. Samtidig bruk av CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> ) kan gi en lavere plasmakonsentrasjon av amlodipin. Amlodipin bør brukes med forsiktighet sammen med CYP3A4-indusere.
	<i>Simvastatin</i>	Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg forårsaket en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.
	<i>Dantrolen (infusjon)</i>	Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.
Valsartan og HCT	<i>Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere), acetylsalisylsyre (&gt;3 g per dag), og ikke-selektive NSAIDs</i>	NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid når det gis samtidig. Videre kan samtidig bruk av Imprida HCT og NSAIDs føre til forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Det anbefales derfor å kontrollere nyrefunksjonen ved behandlingsstart samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.
Valsartan	<i>Hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir)</i>	Resultater fra en <i>in vitro</i> studie med humant levervev tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1 og for den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir) kan øke systemisk eksponering av valsartan.

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

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

#### Ingen interaksjon

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Valsartan	<i>Annet</i> (cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert ved samtidig bruk av valsartan monoterapi og følgende legemidler: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.  Noen av disse substansene kan interagere med hydroklortiazidkomponenten i Imprida HCT (se interaksjoner knyttet til HCT).
Amlodipin	<i>Annet</i>	I kliniske interaksjonsstudier påvirket ikke amlodipin farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

#### *Amlodipin*

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

#### *Valsartan*

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

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

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

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

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

#### *Hydroklortiazid*

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

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

#### *Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid*

Det foreligger ingen erfaring vedrørende bruk av Imprida HCT hos gravide kvinner. Basert på eksisterende data med medikamentene er bruk av Imprida HCT ikke anbefalt under graviditetens første trimester og kontraindisert under andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amming

Det foreligger ingen informasjon om bruk av valsartan og/eller amlodipin under amming. Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Imprida HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Imprida HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig. Det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier av Imprida HCT på fertilitet.

### *Valsartan*

Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonen hos hann- og hunnrotter ved orale doser opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m<sup>2</sup> (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

### *Amlodipin*

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

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan oppstå.

## **4.8 Bivirkninger**

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

### Informasjon om Imprida HCT

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

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

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

Følgende bivirkninger av Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) samt amlodipin, valsartan og HCT hver for seg, er listet etter MedDRA Organklasser og frekvens.

Svært vanlige: ( $\geq 1/10$ ); vanlige: ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige: ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne: ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne: ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasse-system	Bivirkninger	Frekvens			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose, benmargsdepresjon	--	--	--	Svært sjeldne
	Reduksjon i hemoglobin og hematokrit	--	--	Ikke kjent	--
	Hemolytisk anemi	--	--	--	Svært sjeldne
	Leukopeni	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Neutropeni	--	--	Ikke kjent	--
	Trombocytopeni, av og til med purpura	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Sjeldne
	Aplastisk anemi	--	--	--	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperkalsemi	Mindre vanlige	--	--	Sjeldne
	Hyperglykemi	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hyperlipidemi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Hypokloremisk alkalose	--	--	--	Svært sjeldne
	Hypokalemi	Vanlige	--	--	Svært vanlige
	Hypomagnesemi	--	--	--	Vanlige
	Hyponatremi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Forverring av diabetisk metabolsk tilstand	--	--	--	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	Depresjon	--	--	--	Sjeldne
	Insomni/søvnforstyrrelser	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Humørsvingninger	--	Mindre vanlige	--	

Nevrologiske sykdommer	Unormal koordinasjon	Mindre vanlige	--	--	--
	Svimmelhet	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Postural svimmelhet, anstrengelsesutløst svimmelhet	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret smakssans	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ekstrapyrimidalt syndrom	--	Ikke kjent	--	--
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Hypertoni	--	Svært sjeldne	--	--
	Letargi	Mindre vanlige	--	--	--
	Parestesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Perifer neuropati, neuropati	Mindre vanlige	Svært sjeldne	--	--
	Somnolens	Mindre vanlige	Vanlige	--	--
	Synkope	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tremor	--	Mindre vanlige	--	--
Øyesykdommer	Akutt trangvinkelglaukom	--	--	--	Ikke kjent
	Synssvekkelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	--	Mindre vanlige	--	--
	Vertigo	Mindre vanlige	--	Mindre vanlige	--
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	--	Vanlige	--	--
	Takykardi	Mindre vanlige	--	--	--
	Arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi, og atrieflimmer)	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hjerteinfarkt	--	Svært sjeldne	--	--
Karsykdommer	Rødme	--	Vanlige	--	--
	Hypotensjon	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Flebitt, tromboflebitt	Mindre vanlige	--	--	--
	Vaskulitt	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Mindre vanlige	--
	Dyspne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Åndenød, lungeødem, pneumonitt	--	--	--	Svært sjeldne
	Rhinitt	--	Mindre vanlige	--	--
	Halsirritasjon	Mindre vanlige	--	--	--
Gastrointestinale sykdommer	Mageubehag, smerter i øvre del av magen	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
	Dårlig ånde	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret avføringsmønster	--	Mindre vanlige	--	--
	Forstoppelse	--	--	--	Sjeldne
	Redusert appetitt	--	--	--	Vanlige
	Diare	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Munntørret	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Dyspepsi	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Gastritt	--	Svært sjeldne	--	--
	Gingivahyperplasi	--	Svært sjeldne	--	--
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	--	Vanlige
	Pankreatitt	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Brekninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede leverenzymverdier inkludert økt serumbilirubin	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Hepatitt	--	Svært sjeldne	--	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsott	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne



Hud- og underhuds- sykdommer	Alopesi	--	Mindre vanlige	--	
	Angioødem	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Kutane lupus erytematosus- lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus	--	--	--	Svært sjeldne
	Erythema multiforme	--	Svært sjeldne	--	Ikke kjent
	Eksantem	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Fotosensibiliserings- reaksjoner*	--	--	--	Sjeldne
	Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
	Purpura	--	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Utslett	--	Mindre vanlige	Ikke kjent	Vanlige
	Misfarging av huden	--	Mindre vanlige	--	--
	Urtikaria og andre former for utslett	--	Svært sjeldne	--	Vanlige
	Nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse	--	--	--	Svært sjeldne
	Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	--	Mindre vanlige	--
Ryggsmerter		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
Leddhevelse		Mindre vanlige	--	--	--
Muskelkrampe		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
Muskelsvakhet		Mindre vanlige	--	--	--
Myalgi		Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
Smerte i ekstremitetene		Mindre vanlige	--	--	--

Sykdommer i nyre og urinveier	Forhøyet serumkreatinin	Mindre vanlige	--	Ikke kjent	--
	Vannlatingsproblemer		Mindre vanlige		
	Nattlig vannlating	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyppig vannlating	Vanlige	Mindre vanlige		
	Nyresykdommer	--	--	--	Ikke kjent
	Akutt nyresvikt	Mindre vanlige	--	--	Ikke kjent
	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon	--	--	Ikke kjent	Sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
	Gynekomasti		Mindre vanlige	--	--
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Gangforstyrrelser	Mindre vanlige	--	--	--
	Asteni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
	Ubehag, sykdomsfølelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tretthet	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	--
	Ikke-kardiale brystmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ødem	Vanlige	Vanlige	--	--
	Smerte	--	Mindre vanlige	--	--
	Feber	--	--	--	Ikke kjent
Undersøkelser	Økning av lipider		--		Svært vanlige
	Forhøyet blod-urea-nitrogen	Mindre vanlige	--	--	--
	Økning i urinsyre i blod	Mindre vanlige	--	--	
	Glykosuri				Sjeldne
	Redusert serumkalium	Mindre vanlige	--	--	--
	Økt serumkalium	--	--	Ikke kjent	--
	Vektøkning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Vektreduksjon	--	Mindre vanlige	--	--

\* Se pkt. 4.4 Fotosensibilisering

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

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

### Behandling

#### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

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

#### *Amlodipin*

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

Det er ikke sannsynlig at amlodipin kan fjernes ved hemodialyse.

#### *Valsartan*

Det er ikke sannsynlig at valsartan kan fjernes ved hemodialyse.

#### *Hydroklortiazid*

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

Graden hydroklortiazid fjernes med ved hemodialyse er ikke etablert.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin-II-antagonister, rene (valsartan), kombinasjoner med dihydropyridinderivater (amlodipin) og tiaziddiuretika (hydroklortiazid), ATC-kode: C09DX01  
valsartan, amlodipin og hydroklortiazid.

Imprida HCT kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: amlodipin tilhører legemiddelgruppen kalsiumantagonister, valsartan tilhører legemiddelgruppen angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid tilhører legemiddelgruppen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene gir en additiv antihypertensiv effekt.

### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

Imprida HCT ble undersøkt i en dobbeltblind, aktiv-kontrollert studie hos hypertensive pasienter. Totalt 2271 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var 170/107 mmHg) ble behandlet med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg, eller hydroklortiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Ved studiestart fikk pasientene lavere doser av deres kombinasjonsbehandling, og dosen ble opptitrert til full behandlingsdose ved uke 2.

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

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

### *Amlodipin*

Amlodipinkomponenten i Imprida HCT hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til dihydropyridine og ikke-dihydropyridine bindingssteder. Sammentrekningene i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

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

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

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

### *Valsartan*

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin-II-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT<sub>1</sub>-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin-II.

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

Hos de fleste pasientene oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4-6 timer etter inntak av en enkelt oral dose. Antihypertensiv effekt vedvarer i mer enn 24 timer etter administrering. Ved gjentatt dosering vil maksimal blodtrykksreduksjon vanligvis oppnås innen 2-4 uker.

### *Hydroklortiazid*

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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Imprida HCT i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med essensiell hypertensjon. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydroklortiazid har lineær farmakokinetikk.

### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

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

### Amlodipin

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

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

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

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

### Valsartan

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

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

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

*Eliminasjon:* Valsartan utskilles primært i feces (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uforandret legemiddel. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/time, og renal clearance er 0,62 l/time (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

#### Hydroklortiazid

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

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

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

*Biotransformasjon:* Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse.

*Eliminasjon:* Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

#### Spesielle populasjoner

##### *Barn (yngre enn 18 år)*

Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra behandling hos barn.

##### *Eldre (65 år eller eldre)*

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

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

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

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

### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

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

Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Imprida HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anuri eller som får dialyse (se pkt. 4.3).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Hos pasienter med mild til moderat kronisk leversykdom er eksponeringen for valsartan (målt som AUC-verdier) i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos friske, frivillige (sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn og vekt). På grunn av valsartan-komponenten er Imprida HCT kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

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

Prekliniske sikkerhetsstudier med opptil 13 ukers varighet ble utført med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos rotter. Kombinasjonen resulterte i forventet reduksjon av røde blodceller (erythrocytter, hemoglobin, hematokrit og retikulytter), økning i serumurea, økning i serumkreatinin, økning i serumkalium, jukstaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene og fokal erosjon i magekjertler hos rotter. Alle disse endringene var reversible etter en 4 ukers hvileperiode og ble oppfattet å være overdrevne farmakologiske effekter.

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

### *Amlodipin*

#### Reproduksjonstoksisitet

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

#### Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger\* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

### Karsinogenitet, mutagenese

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

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

\* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

### *Valsartan*

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

Hos rotter førte toksiske doser til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drøktigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m<sup>2</sup>-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved ikke-kliniske sikkerhetsstudier på rotter forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og evidens på endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet plasmaurininstoff og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er omtrent 6 til 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m<sup>2</sup>-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var mer uttalte hos silkeaper enn hos rotter ved lik dosering, spesielt i nyrene, hvor endringene førte til nefropati med forhøyet plasmaurea og plasmakreatinin.

Det ble observert hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

#### Drasjering

Hypromellose

Makrogol 4000

Talkum

Jernoksid, gult (E172)



## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PVDC blistere. Et blisterbrett inneholder 7, 10 eller 14 filmdrasjerte tabletter.  
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.  
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

PVC/PVDC perforert endoseblister for bruk på sykehus.  
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.  
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/037-048

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

15.10.2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSTENING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Brun-gul, oval, bikonveks tablett med skåret kant. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VFL".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose Imprida HCT er én tablett daglig som fortrinnsvis tas om morgenen.

Før bytte til Imprida HCT bør pasienter kontrolleres på faste doser av enkeltkomponentene tatt til samme tid. Dosen av Imprida HCT bør baseres på dosene av de enkelte komponentene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte.

Høyeste anbefalte dose av Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering av den innledende dosen er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Imprida HCT kontraindisert for bruk hos pasienter med anuri (se pkt. 4.3) og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

På grunn av valsartan-komponenten er Imprida HCT kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Maksimal anbefalt dose hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan, og derfor er ikke Imprida HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Hjertesvikt og koronar hjertesykdom*

Det er begrenset erfaring med bruk av Imprida HCT, spesielt ved høyest dose, hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom. Forsiktighet må utvises hos pasienter med hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose av Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eldre (65 år eller eldre)*

Forsiktighet, inkludert hyppigere blodtrykksmonitorering, er anbefalt hos eldre pasienter, spesielt ved høyeste dose av Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, fordi tilgjengelige data i denne pasientgruppen er begrenset.

### *Pediatrike populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Imprida HCT i den pediatrike populasjonen (pasienter under 18 år) for indikasjonen essensiell hypertensjon.

### Administrasjonsmåte

Imprida HCT kan tas med eller uten mat. Tablettene bør svelges hele med litt vann, til samme tid på dagen og fortrinnsvis om morgenen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre sulfonamidderivater, dihydropyridinderivater, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuri og pasienter som får dialyse.
- Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

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

Hos pasienter med natrium- og/eller væskemangel, som f.eks. de som behandles med høye doser diuretika, kan symptomatisk hypotensjon forekomme etter påbegynt behandling med Imprida HCT. Ved allerede tilstedeværende natrium- og/eller væskemangel bør elektrolyttbalansen normaliseres før behandling med Imprida HCT påbegynnes.

Dersom uttalt hypotensjon forekommer med Imprida HCT bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert.

### Forandringer i serumelektrolytter

#### *Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid*

I den kontrollerte studien av Imprida HCT, var den motvirkende effekten på serumkalium av valsartan 320 mg og hydroklortiazid 25 mg, tilnærmet balansert av hverandre hos mange pasienter. Hos andre pasienter, var den ene eller den andre effekten dominerende. Regelmessige kontroller av serumelektrolytter bør utføres med passende intervaller, for å avdekke mulige elektrolyttforstyrrelser.

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

### *Valsartan*

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

### *Hydroklortiazid*

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

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

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

### Nedsatt nyrefunksjon

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

Dosejustering av Imprida HCT er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Nyrearteriestenose

Data vedrørende bruk av Imprida HCT hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i én gjenværende nyre foreligger ikke.

### Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av Imprida HCT hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

### Nedsatt leverfunksjon

Valsartan elimineres hovedsakelig i uforandret form via gallen, mens amlodipin gjennomgår omfattende metabolisme i leveren. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase, er høyeste anbefalte dose 80 mg valsartan, og derfor er ikke Imprida HCT egnet for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

### Hjertesvikt og koronar hjertesykdom

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

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

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

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med andre vasodilatorer må særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

#### Graviditet

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

#### Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin-II-antagonisten valsartan fordi renin-angiotensinsystemet ikke er aktivert. Imprida HCT er derfor ikke anbefalt hos denne populasjonen.

#### Systemisk lupus erytematosus

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

#### Andre metabolske forstyrrelser

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

På grunn av hydroklortiazidkomponenten er Imprida HCT kontraindisert ved symptomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Tiazider reduserer utskillelsen av kalsium i urin og kan medføre et forbigående og svakt forhøyet nivå av serumkalsium uten at det er kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Imprida HCT er kontraindisert hos pasienter med hyperkalsemi og bør bare brukes etter korreksjon av allerede tilstedeværende hyperkalsemi. Imprida HCT bør seponeres dersom hyperkalsemi utvikles under behandling. Serumnivåer av kalsium bør kontrolleres regelmessig ved behandling med tiazider. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av paratyroidfunksjonen.

#### Fotosensibilisering

Tilfeller av fotosensibiliseringsreaksjoner er rapportert ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandling med Imprida HCT anbefales det å avbryte behandlingen. Dersom det er nødvendig å re-introdusere diuretikumet, anbefales det å beskytte områder som eksponeres for sol eller kunstige UVA-stråler.

### Akutt trangvinkelglaukom

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

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

### Generelt

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

### Eldre (65 år og eldre)

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonstudier med andre legemidler er utført med Imprida HCT. Derfor er kun informasjon om interaksjoner med andre legemidler som er kjent for de individuelle aktive substansene beskrevet i dette avsnittet.

Det er imidlertid viktig å merke seg at Imprida HCT kan øke den hypotensive effekten av andre antihypertensive midler.

### Samtidig bruk ikke anbefalt

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Valsartan og HCT	Litium	Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet har blitt rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og tiazider slik som hydroklortiazid. Kombinasjonen anbefales ikke, til tross for manglende erfaring med samtidig bruk av valsartan og litium. Dersom samtidig bruk er nødvendig anbefales nøye monitorering av serumlitiumnivåene (se pkt. 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan øke kaliumnivået	Hyppig kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom et legemiddel som påvirker kaliumnivået anses som nødvendig sammen med valsartan.
Amlodipin	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykksenkende effekt.

## Forsiktighet ved samtidig bruk

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

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



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

#### Ingen interaksjon

<b>Imprida HCT individuell komponent</b>	<b>Kjente interaksjoner med følgende legemidler</b>	<b>Effekt av interaksjonen med andre legemidler</b>
Valsartan	<i>Annet</i> (cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert ved samtidig bruk av valsartan monoterapi og følgende legemidler: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.  Noen av disse substansene kan interagere med hydroklortiazidkomponenten i Imprida HCT (se interaksjoner knyttet til HCT).
Amlodipin	<i>Annet</i>	I kliniske interaksjonsstudier påvirket ikke amlodipin farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

#### *Amlodipin*

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

#### *Valsartan*

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

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

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

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

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

#### *Hydroklortiazid*

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

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

#### *Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid*

Det foreligger ingen erfaring vedrørende bruk av Imprida HCT hos gravide kvinner. Basert på eksisterende data med medikamentene er bruk av Imprida HCT ikke anbefalt under graviditetens første trimester og kontraindisert under andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amming

Det foreligger ingen informasjon om bruk av valsartan og/eller amlodipin under amming. Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som gir kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av Imprida HCT er ikke anbefalt under amming. Dersom Imprida HCT brukes ved amming bør dosene holdes så lave som mulig. Det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier av Imprida HCT på fertilitet.

### *Valsartan*

Valsartan hadde ingen uønskede effekter på reproduksjonen hos hann- og hunnrotter ved orale doser opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimalt anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m<sup>2</sup> (beregninger forutsetter en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

### *Amlodipin*

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

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved kjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan oppstå.

## **4.8 Bivirkninger**

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

### Informasjon om Imprida HCT

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

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

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

Følgende bivirkninger av Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) samt amlodipin, valsartan og HCT hver for seg, er listet etter MedDRA Organklasser og frekvens.

Svært vanlige: ( $\geq 1/10$ ); vanlige: ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige: ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne: ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne: ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasse-system	Bivirkninger	Frekvens			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Agranulocytose, benmargsdepresjon	--	--	--	Svært sjeldne
	Reduksjon i hemoglobin og hematokrit	--	--	Ikke kjent	--
	Hemolytisk anemi	--	--	--	Svært sjeldne
	Leukopeni	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Neutropeni	--	--	Ikke kjent	--
	Trombocytopeni, av og til med purpura	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Sjeldne
	Aplastisk anemi	--	--	--	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperkalsemi	Mindre vanlige	--	--	Sjeldne
	Hyperglykemi	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hyperlipidemi	Mindre vanlige	--	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Hypokloremisk alkalose	--	--	--	Svært sjeldne
	Hypokalemi	Vanlige	--	--	Svært vanlige
	Hypomagnesemi	--	--	--	Vanlige
	Hyponatremi	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Forverring av diabetisk metabolsk tilstand	--	--	--	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	Depresjon	--	--	--	Sjeldne
	Insomni/søvnforstyrrelser	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Humørsvingninger	--	Mindre vanlige	--	

Nevrologiske sykdommer	Unormal koordinasjon	Mindre vanlige	--	--	--
	Svimmelhet	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Postural svimmelhet, anstrengelsesutløst svimmelhet	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret smakssans	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ekstrapyrimidalt syndrom	--	Ikke kjent	--	--
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	--	Sjeldne
	Hypertoni	--	Svært sjeldne	--	--
	Letargi	Mindre vanlige	--	--	--
	Parestesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Perifer neuropati, neuropati	Mindre vanlige	Svært sjeldne	--	--
	Somnolens	Mindre vanlige	Vanlige	--	--
	Synkope	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tremor	--	Mindre vanlige	--	--
Øyesykdommer	Akutt trangvinkelglaukom	--	--	--	Ikke kjent
	Synssvekkelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	--	Mindre vanlige	--	--
	Vertigo	Mindre vanlige	--	Mindre vanlige	--
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	--	Vanlige	--	--
	Takykardi	Mindre vanlige	--	--	--
	Arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi, og atrieflimmer)	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne
	Hjerteinfarkt	--	Svært sjeldne	--	--
Karsykdommer	Rødme	--	Vanlige	--	--
	Hypotensjon	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige	--	--	Vanlige
	Flebitt, tromboflebitt	Mindre vanlige	--	--	--
	Vaskulitt	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Mindre vanlige	--
	Dyspne	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Åndenød, lungeødem, pneumonitt	--	--	--	Svært sjeldne
	Rhinitt	--	Mindre vanlige	--	--
	Halsirritasjon	Mindre vanlige	--	--	--
Gastrointestinale sykdommer	Mageubehag, smerter i øvre del av magen	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
	Dårlig ånde	Mindre vanlige	--	--	--
	Endret avføringsmønster	--	Mindre vanlige	--	--
	Forstoppelse	--	--	--	Sjeldne
	Redusert appetitt	--	--	--	Vanlige
	Diare	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Munntørret	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Dyspepsi	Vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Gastritt	--	Svært sjeldne	--	--
	Gingivahyperplasi	--	Svært sjeldne	--	--
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	--	Vanlige
	Pankreatitt	--	Svært sjeldne	--	Svært sjeldne
	Brekninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede leverenzymverdier inkludert økt serumbilirubin	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Hepatitt	--	Svært sjeldne	--	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsott	--	Svært sjeldne	--	Sjeldne

Hud- og underhuds- sykdommer	Alopesi	--	Mindre vanlige	--	
	Angioødem	--	Svært sjeldne	Ikke kjent	--
	Kutane lupus erytematosus- lignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus	--	--	--	Svært sjeldne
	Erythema multiforme	--	Svært sjeldne	--	Ikke kjent
	Eksantem	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyperhidrose	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Fotosensibiliserings- reaksjoner*	--	--	--	Sjeldne
	Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
	Purpura	--	Mindre vanlige	--	Sjeldne
	Utslett	--	Mindre vanlige	Ikke kjent	Vanlige
	Misfarging av huden	--	Mindre vanlige	--	--
	Urtikaria og andre former for utslett	--	Svært sjeldne	--	Vanlige
	Nekrotiserende vaskulitt og toksisk epidermal nekrolyse	--	--	--	Svært sjeldne
	Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	--	Mindre vanlige	--
Ryggsmerter		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
Leddhevelse		Mindre vanlige	--	--	--
Muskelkrampe		Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
Muskelsvakhet		Mindre vanlige	--	--	--
Myalgi		Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent	--
Smerte i ekstremitetene		Mindre vanlige	--	--	--

Sykdommer i nyre og urinveier	Forhøyet serumkreatinin	Mindre vanlige	--	Ikke kjent	--
	Vannlatingsproblemer		Mindre vanlige		
	Nattlig vannlating	--	Mindre vanlige	--	--
	Hyppig vannlating	Vanlige	Mindre vanlige		
	Nyresykdommer	--	--	--	Ikke kjent
	Akutt nyresvikt	Mindre vanlige	--	--	Ikke kjent
	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon	--	--	Ikke kjent	Sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Vanlige
	Gynekomasti		Mindre vanlige	--	--
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Gangforstyrrelser	Mindre vanlige	--	--	--
	Asteni	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	Ikke kjent
	Ubehag, sykdomsfølelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Tretthet	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	--
	Ikke-kardiale brystmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Ødem	Vanlige	Vanlige	--	--
	Smerte	--	Mindre vanlige	--	--
	Feber	--	--	--	Ikke kjent
Undersøkelser	Økning av lipider		--		Svært vanlige
	Forhøyet blod-urea-nitrogen	Mindre vanlige	--	--	--
	Økning i urinsyre i blod	Mindre vanlige	--	--	
	Glykosuri				Sjeldne
	Redusert serumkalium	Mindre vanlige	--	--	--
	Økt serumkalium	--	--	Ikke kjent	--
	Vektøkning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--	--
	Vektreduksjon	--	Mindre vanlige	--	--

\* Se pkt. 4.4 Fotosensibilisering



## 4.9 Overdosering

### Symptomer

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

### Behandling

#### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

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

#### *Amlodipin*

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

Det er ikke sannsynlig at amlodipin kan fjernes ved hemodialyse.

#### *Valsartan*

Det er ikke sannsynlig at valsartan kan fjernes ved hemodialyse.

#### *Hydroklortiazid*

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

Graden hydroklortiazid fjernes med ved hemodialyse er ikke etablert.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin-II-antagonister, rene (valsartan), kombinasjoner med dihydropyridinderivater (amlodipin) og tiaziddiuretika (hydroklortiazid), ATC-kode: C09DX01  
valsartan, amlodipin og hydroklortiazid.

Imprida HCT kombinerer tre antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: amlodipin tilhører legemiddelgruppen kalsiumantagonister, valsartan tilhører legemiddelgruppen angiotensin-II-antagonister og hydroklortiazid tilhører legemiddelgruppen tiaziddiuretika. Kombinasjonen av disse virkestoffene gir en additiv antihypertensiv effekt.

### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

Imprida HCT ble undersøkt i en dobbeltblind, aktiv-kontrollert studie hos hypertensive pasienter. Totalt 2271 pasienter med moderat til alvorlig hypertensjon (gjennomsnittlig baseline systolisk/diastolisk blodtrykk var 170/107 mmHg) ble behandlet med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg, eller hydroklortiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Ved studiestart fikk pasientene lavere doser av deres kombinasjonsbehandling, og dosen ble opptitrert til full behandlingsdose ved uke 2.

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

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

### *Amlodipin*

Amlodipinkomponenten i Imprida HCT hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til dihydropyridine og ikke-dihydropyridine bindingssteder. Sammentrekningene i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

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

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

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

### *Valsartan*

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin-II-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT<sub>1</sub>-reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin-II.

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

Hos de fleste pasientene oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon oppnås innen 4-6 timer etter inntak av en enkelt oral dose. Antihypertensiv effekt vedvarer i mer enn 24 timer etter administrering. Ved gjentatt dosering vil maksimal blodtrykksreduksjon vanligvis oppnås innen 2-4 uker.

### *Hydroklortiazid*

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydroklortiazid har lineær farmakokinetikk.

### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

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

### Amlodipin

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

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

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

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

### Valsartan

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

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

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

*Eliminasjon:* Valsartan utskilles primært i feces (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uforandret legemiddel. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 l/time, og renal clearance er 0,62 l/time (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

#### Hydroklortiazid

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

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

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

*Biotransformasjon:* Hydroklortiazid elimineres hovedsaklig som uforandret forbindelse.

*Eliminasjon:* Hydroklortiazid elimineres fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid på 6-15 timer i terminal eliminasjonsfase. Kinetikken for hydroklortiazid forandres ikke ved gjentatt dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang daglig. Mer enn 95 % av den absorberte dosen utskilles uforandret i urinen. Renal clearance foregår ved passiv filtrasjon og aktiv sekresjon til nyretubuli.

#### Spesielle populasjoner

##### *Barn (yngre enn 18 år)*

Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra behandling hos barn.

##### *Eldre (65 år eller eldre)*

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

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

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

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

### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

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

Nedsatt nyrefunksjon medfører økt maksimal plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for hydroklortiazid og nedsatt utskilleleshastighet via urin. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er det observert en tredobling av AUC-verdier for hydroklortiazid. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det observert en 8 ganger økning i AUC. Imprida HCT er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anuri eller som får dialyse (se pkt. 4.3).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert amlodipin-clearance, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Hos pasienter med mild til moderat kronisk leversykdom er eksponeringen for valsartan (målt som AUC-verdier) i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos friske, frivillige (sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn og vekt). På grunn av valsartan-komponenten er Imprida HCT kontraindisert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### *Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid*

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

Prekliniske sikkerhetsstudier med opptil 13 ukers varighet ble utført med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos rotter. Kombinasjonen resulterte i forventet reduksjon av røde blodceller (erythrocytter, hemoglobin, hematokrit og retikulocytter), økning i serumurea, økning i serumkreatinin, økning i serumkalium, jukstaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene og fokal erosjon i magekjertler hos rotter. Alle disse endringene var reversible etter en 4 ukers hvileperiode og ble oppfattet å være overdrevne farmakologiske effekter.

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

### *Amlodipin*

#### Reproduksjonstoksisitet

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

#### Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger\* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

### Karsinogenitet, mutagenese

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

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

\* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

### *Valsartan*

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

Hos rotter førte toksiske doser til mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drøktigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er omtrent 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m<sup>2</sup>-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved ikke-kliniske sikkerhetsstudier på rotter forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og evidens på endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet plasmaurininstoff og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er omtrent 6 til 18 ganger maksimal anbefalt human dose på mg/m<sup>2</sup>-grunnlag (beregningene går ut fra en oral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var mer uttalte hos silkeaper enn hos rotter ved lik dosering, spesielt i nyrene, hvor endringene førte til nefropati med forhøyet plasmaurea og plasmakreatinin.

Det ble observert hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser valsartan hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose mikrokrySTALLinsk

Krysspovidon

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

#### Drasjering

Hypromellose

Makrogol 4000

Talkum

Jernoksid, gult (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PVDC blistere. Et blisterbrett inneholder 7, 10 eller 14 filmdrasjerte tabletter.  
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.  
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.

PVC/PVDC perforert endoseblister for bruk på sykehus.  
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter.  
Multipakninger på 280 tabletter som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/049-060

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

15.10.2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg



## A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

## B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

### Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

### **VEDLEGG III**

#### **MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **ESKE FOR ENHETSPAKNING**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter  
98 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)  
280 filmdrasjerte tabletter  
280 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/001	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/002	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/003	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/004	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/005	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/006	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/007	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/008	56 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/570/009	98 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/570/010	280 x 1 filmdrasjert tablett (endose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
70 filmdrasjerte tabletter  
Del av multipakning som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/012	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/570/011	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter  
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
Multipakning som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/012	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/570/011	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **ESKE FOR ENHETSPAKNING**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter  
98 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)  
280 filmdrasjerte tabletter  
280 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/013	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/014	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/015	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/016	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/017	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/018	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/019	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/020	56 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/570/021	98 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/570/022	280 x 1 filmdrasjert tablett (endose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
70 filmdrasjerte tabletter  
Del av multipakning som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/024	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/570/023	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter  
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
Multipakning som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/024	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/570/023	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **ESKE FOR ENHETSPAKNING**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter  
98 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)  
280 filmdrasjerte tabletter  
280 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/025	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/026	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/027	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/028	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/029	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/030	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/031	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/032	56 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/570/033	98 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/570/034	280 x 1 filmdrasjert tablett (endose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
70 filmdrasjerte tabletter  
Del av multipakning som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/036	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/570/035	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter  
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
Multipakning som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/036	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/570/035	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg



## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **ESKE FOR ENHETSPAKNING**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter  
98 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)  
280 filmdrasjerte tabletter  
280 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/037	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/038	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/039	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/040	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/041	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/042	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/043	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/044	56 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/570/045	98 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/570/046	280 x 1 filmdrasjert tablett (endose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
70 filmdrasjerte tabletter  
Del av multipakning som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/048	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/570/047	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter  
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
Multipakning som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/048	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/570/047	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **ESKE FOR ENHETSPAKNING**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter  
98 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)  
280 filmdrasjerte tabletter  
280 x 1 filmdrasjert tablett (enkeldose)

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakkingsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/049	14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/050	28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/051	30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/052	56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/053	90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/054	98 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/055	280 filmdrasjerte tabletter
EU/1/09/570/056	56 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/570/057	98 x 1 filmdrasjert tablett (endose)
EU/1/09/570/058	280 x 1 filmdrasjert tablett (endose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFISERING FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
Del av multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
70 filmdrasjerte tabletter  
Del av multipakning som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/060	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/570/059	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  
**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

280 filmdrasjerte tabletter  
Multipakning som inneholder 20 pakninger, hver med 14 tabletter.  
Multipakning som inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/570/060	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 20 pakninger med 14 tabletter)
EU/1/09/570/059	280 filmdrasjerte tabletter (multipakning, 4 pakninger med 70 tabletter) (enkeltdose)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Imprida HCT er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Imprida HCT
3. Hvordan du bruker Imprida HCT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imprida HCT
6. Ytterligere informasjon

## 1. HVA IMPRIDA HCT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Imprida HCT tabletter inneholder tre virkestoffer som kalles amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Alle disse komponentene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles ”kalsiumkanalblokkere”. Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.
- Valsartan tilhører en gruppe legemidler som kalles ”angiotensin-II-reseptorantagonister”. Angiotensin-II dannes i kroppen og gjør at blodårene trekker seg sammen slik at blodtrykket øker. Valsartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin-II.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler som kalles ”tiaziddiuretika”. Hydroklortiazid øker urinmengden, noe som også senker blodtrykket.

Alle tre mekanismene fører til at blodårene slapper av og blodtrykket senkes.

Imprida HCT brukes til å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede tar amlodipin, valsartan og hydroklortiazid, og som har fordel av å ta en tablett som inneholder alle tre komponentene.

## 2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER IMPRIDA HCT

### Bruk ikke Imprida HCT

- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Imprida HCT bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet ”Graviditet og amming”).
- hvis du er **allergisk** (overfølsom) overfor amlodipin, valsartan, hydroklortiazid, sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene), eller et av de andre innholdsstoffene i Imprida HCT (se pkt. 6, ”Sammensetning av Imprida HCT”). Snakk med legen din før du tar Imprida HCT dersom du tror du er allergisk.
- hvis du har leversykdom, skader i de små gallegangene i leveren (biliær cirrhose) som fører til oppsamling av galle i leveren (kolestase).



- hvis du har **alvorlige** problemer med nyrene, eller dersom du får dialyse.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium eller natrium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt, til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).

**Bruk ikke Imprida HCT og snakk med legen din dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.**

### Vis forsiktighet ved bruk av Imprida HCT

- dersom du har lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet ditt (med eller uten symptomer som muskelsvakhet, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- dersom du har lave natriumnivåer i blodet (med eller uten symptomer som trøtthet, forvirring, muskelrykninger, kramper).
- dersom du har høyt kalsiumnivå i blodet ditt (med eller uten symptomer som kvalme, brekninger, forstoppelse, magesmerter, hyppig vannlating, tørste, muskelsvakhet eller muskelrykninger).
- dersom du bruker legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin. Det kan være nødvendig med regelmessig kontroll av kaliumnivået i blodet ditt.
- dersom du har nyreproblemer, gjennomgått nyretransplantasjon eller har blitt fortalt at du har en innsnevring av nyrearterien.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du har eller har hatt hjertesvikt eller koronar hjertesykdom, spesielt dersom du tar høyeste dose Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- dersom legen din har fortalt deg at du har en innsnevring av hjerteklaffene (kalt "aorta- eller mitralstenose") eller tykkelsen på hjertemuskelen din har økt unormalt (kalt "obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati").
- dersom du har aldosteronisme. Dette er en sykdom der binyrene produserer for mye av hormonet aldosteron. Hvis dette gjelder deg, anbefales ikke bruk av Imprida HCT.
- dersom du har en sykdom som kalles systemisk lupus erytematosus (også kalt "lupus" eller "SLE").
- dersom du har diabetes (høyt blodsukker).
- dersom du har høye nivåer av kolesterol eller fett (triglyserider) i blodet ditt.
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på andre blodtrykksmedisiner eller diuretika (en type legemidler også kjent som "vanndrivende"), særlig dersom du har astma eller allergier.
- dersom du har vært syk (brekninger eller diaré).
- snakk med legen din så snart som mulig dersom du opplever svimmelhet og/eller besvimelse under behandling med Imprida HCT.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du begynner med Imprida HCT. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.

**Snakk med legen din dersom noe av dette gjelder for deg.**

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Imprida HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt "Graviditet og amming").

Bruk av Imprida HCT hos barn og ungdom under 18 år anbefales ikke.

### **Imprida HCT og eldre (65 år og eldre)**

Imprida HCT kan brukes hos personer på 65 år og eldre i samme dose som for andre voksne og på samme måte som de allerede har tatt de tre substansene kalt amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Eldre pasienter, spesielt de som bruker høyeste dose av Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), bør få kontrollert blodtrykket jevnlig.

### **Bruk av andre legemidler sammen med Imprida HCT**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Det kan hende legen din må endre dosen eller ta andre forhåndsregler. I enkelte tilfeller kan det hende du må slutte å bruke et av legemidlene. Dette er spesielt viktig hvis du bruker noen av legemidlene som er listet nedenfor:

#### Brukes ikke sammen med:

- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon);
- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.

#### Forsiktighet bør utvises ved:

- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer);
- amantadin (behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus);
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelskramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse);
- krampestillende legemidler og stemningsstabiliserende legemidler til behandling av epilepsi og bipolar lidelse (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet);
- simvastatin (et legemiddel til behandling av høyt kolesterol);
- ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller for andre tilstander, f.eks. kronisk leddgikt eller atopisk eksem);
- cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosfamid;
- digoksin eller digitalisglykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedisiner);
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billeddiagnostikk);
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin);
- legemidler for behandling av urinsyregikt, slik som allopurinol;
- legemidler som kan øke blodsukkernivået (betablokkere, diazoksid);
- legemidler som kan indusere "torsades de pointes" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika;
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika;
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, amfotericin eller penicillin G;
- legemidler som øker blodtrykket slik som adrenalin eller noradrenalin;
- legemidler som brukes ved HIV/AIDS (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol);
- legemidler som brukes ved spiserørssår og betennelse (karbenoksolon);
- legemidler som brukes til å lindre smerte eller betennelse, spesielt ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere);

- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner);
- nitroglyserin og andre nitrater, eller andre legemidler som kalles "vasodilatorer";
- andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk inkludert metyldopa;
- rifampicin (brukes, f.eks., til å behandle tuberkulose);
- Johannesurt;
- dantrolen (infusjon mot alvorlig forstyrrelse av kroppstemperaturen);
- vitamin D og kalsiumsalter.

Snakk med legen din før du drikker alkohol. Inntak av alkohol kan senke blodtrykket ytterligere og/eller øke muligheten for svimmelhet eller besvimelse.

### **Inntak av Imprida HCT sammen med mat og drikke**

Du kan ta Imprida HCT med eller uten mat. Grapefrukt og grapefruktjuice bør ikke inntas av personer som bruker Imprida HCT. Dette er fordi grapefrukt og grapefruktjuice kan føre til økte blodkonsentrasjoner av aktiv substans, amlodipin, noe som kan forårsake en uforutsigbar økning av den blodtrykksenkende effekten av Imprida HCT.

### **Graviditet og amming**

#### Graviditet

Du må **si ifra til legen din** dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Imprida HCT før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Imprida HCT. Imprida HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet ved bruk etter graviditetens tredje måned.

#### Amming

**Informér legen din** dersom du ammer eller skal begynne å amme. Imprida HCT er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Som med mange andre legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk, kan denne medisinen få deg til å føle deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

## **3. HVORDAN DU BRUKER IMPRIDA HCT**

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Det vil bidra til at du får best mulig resultat og redusere muligheten for bivirkninger.

Den vanlige dosen Imprida HCT er **én tablett** daglig.

- Det anbefales at du tar tablettene til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.
- Svelg tablettene hel med et glass vann.
- Du kan innta Imprida HCT med eller uten mat. Ikke innta Imprida HCT sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Legen din kan foreslå en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

### **Dersom du tar for mye av Imprida HCT**

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved uhell har tatt for mange Imprida HCT-tabletter. Du kan trenge medisinsk behandling.

### **Dersom du har glemt å ta Imprida HCT**

Dersom du glemmer å ta dette legemidlet skal du ta det så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen, så skal du la være å ta den dosen du glemte. Du **må ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter samtidig) som erstatning for en glemt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med Imprida HCT**

Dersom du avbryter behandlingen med Imprida HCT, kan dette gjøre at sykdommen din forverres. Ikke slutt å bruke legemidlet med mindre legen din ber deg om det.

### **Ta alltid denne medisinen, selv om du føler deg frisk**

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan Imprida HCT forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene kan oppstå med visse frekvenser, som er definert som følger:

svært vanlige: rammer flere enn 1 av 10 brukere

vanlige: rammer 1 til 10 av 100 brukere

mindre vanlige: rammer 1 til 10 av 1000 brukere

sjeldne: rammer 1 til 10 av 10 000 brukere

svært sjeldne: rammer færre enn 1 av 10 000 brukere

ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

### **Enkelte bivirkninger kan være alvorlige og krever umiddelbar medisinsk behandling**

Du bør oppsøke lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer:

#### *Vanlige*

- svimmelhet
- lavt blodtrykk (følelse av svakhet, ørhet, plutselig bevissthetstap)

#### *Mindre vanlige*

- kraftig redusert urinproduksjon (nedsatt nyrefunksjon)

#### *Sjeldne*

- spontan blødning
- uregelmessige hjerteslag
- leversykdom

#### *Svært sjeldne*

- allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe
- angioødem: hevelse i ansikt eller lepper eller tunge, pustevansker
- klemmende/strammende brystmerter som blir verre eller som ikke forsvinner
- svakhet, blåmerker, feber og hyppige infeksjoner
- stivhet

## **Andre mulige bivirkninger av Imprida HCT:**

### *Vanlige*

- mageubehag etter måltid
- tretthet
- hevelse
- lave kaliumnivåer i blodet
- hodepine
- hyppig vannlating

### *Mindre vanlige*

- hurtig hjerteslag
- følelse av at en selv eller omgivelsene er i bevegelse
- synsforstyrrelser
- mageubehag
- brystmerter
- økning av urea, kreatinin og urinsyre i blodet
- høyt nivå av kalsium, fett eller natrium i blodet
- redusert kalium i blodet
- dårlig ånde
- diarè
- munntørrhet
- kvalme
- oppkast
- magesmerte
- vektøkning
- tap av appetitt
- smaksforstyrrelser
- ryggsmerte
- leddhevelse
- muskelkramper/svakhet/smerte
- smerte i ekstremitetene
- vanskeligheter med å enten stå eller gå normalt
- svakhet
- unormal koordinasjon
- svimmelhet ved oppreising eller etter trening
- mangel på energi
- søvnforstyrrelser
- prikking eller nummenhet
- neuropati
- søvnighet
- plutselig midlertidig bevissthetstap
- lavt blodtrykk ved oppreising
- impotens
- hoste
- andpustenhet
- halsirritasjon
- overdreven svetting
- kløe
- hevelse
- rødme og smerte langs en vene
- hudrødme
- skjelving

*Ikke kjent*

- forandringer i blodprøver som tester for nyrefunksjonen, økning i kalium i blodet ditt, lave nivåer av røde blodceller

**Bivirkninger som er rapportert med amlodipin eller valsartan eller hydroklortiazid alene, men ikke observert med Imprida HCT, eller observert med en høyere frekvens:**

Amlodipin

*Vanlige*

- hjertebank
- magesmerter
- kvalme
- søvnighet
- hetetokter

*Mindre vanlige*

- ringende lyd i ørene
- endret avføringsmønster
- smerte
- vektnedgang
- leddsmerter
- skjelving
- humørsvingninger
- vannlatingsproblemer
- nattlig vannlating
- brystforstørrelse hos menn
- rennende nese
- hårtap
- hudutslett
- rød-lilla hudflekker
- utslett
- misfarging av huden

*Svært sjeldne*

- lave nivåer av hvite blodceller og blodplater
- uregelmessig hjerteslag
- hjerteinfarkt
- betennelse i mageregionen eller i bukspyttkjertelen; hevelse i tannkjøttet, unormal leverfunksjonstest
- leversykdom som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin
- allergisk reaksjon inkludert hevelse dypere i huden og pustevansker
- høye sukkernivåer i blodet
- økt muskelstivhet
- hudreaksjoner med hudrødme og flassing, blemmer på lepper, øyne eller munn
- kløende utslett
- betennelse i blodårer

*Ikke kjent*

- stive lemmer og skjelvende hender

## Valsartan

### *Ikke kjent*

- unormal rød blodcellestest
- lavt nivå av visse typer hvite blodceller og blodplatelet
- økning av kaliumnivå i blodet
- økning av kreatinin i blodet
- unormal leverfunksjonstest
- allergisk reaksjon inkludert hevelse dypt i huden og pustevansker
- muskelsmerter
- kraftig redusert urinmengde
- kløe
- utslett
- betennelse i blodårer

## Hydroklortiazid

### *Svært vanlige*

- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet

### *Vanlige*

- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon

### *Sjeldne*

- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- sukker i urinen
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- nedstemthet (depresjon)
- uregelmessige hjerteslag
- mageubehag
- forstoppelse
- leversykdommer som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin (hemolytisk anemi)
- økt overfølsomhet for sol på hud
- rød-lilla hudflekker
- nyresykdommer

### *Svært sjeldne*

- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi, unormal nedbrytning av røde blodceller enten i blodårer eller andre steder i kroppen)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress", lungeødem og lungebetennelse)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rød lilla prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

### *Ikke kjent*

- svakhet, blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom)
- andpustenhet
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber (pyreksi)

**Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.**

## **5. HVORDAN DU OPPBEVARER IMPRIDA HCT**

Oppbevares utilgjengelig for barn

Bruk ikke Imprida HCT etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet (etter utløpsdato/EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke Imprida HCT-pakninger som er ødelagt eller har synlige tegn på forringelse.



## 6. YTTERLIGERE INFORMASJON

### Sammensetning av Imprida HCT

- Virkestoffer i Imprida HCT er amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan og hydroklortiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrySTALLINSK; krysspovidon; silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose; makrogol 4000; talkum, titandioksid (E171).

### Hvordan Imprida HCT ser ut og innholdet i pakningen

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter, er hvite og ovale. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VCL".

Imprida HCT er tilgjengelig i pakninger som inneholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger med 280 tabletter (inneholder 4 pakninger, hver med 70 tabletter eller 20 pakninger, hver med 14 tabletter), og i sykehuspakninger som inneholder 56, 98 eller 280 tabletter i endose-blistere. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt hjemland.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### 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

**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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Imprida HCT er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Imprida HCT
3. Hvordan du bruker Imprida HCT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imprida HCT
6. Ytterligere informasjon

### 1. HVA IMPRIDA HCT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Imprida HCT tabletter inneholder tre virkestoffer som kalles amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Alle disse komponentene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles ”kalsiumkanalblokkere”. Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.
- Valsartan tilhører en gruppe legemidler som kalles ”angiotensin-II-reseptorantagonister”. Angiotensin-II dannes i kroppen og gjør at blodårene trekker seg sammen slik at blodtrykket øker. Valsartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin-II.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler som kalles ”tiaziddiuretika”. Hydroklortiazid øker urinmengden, noe som også senker blodtrykket.

Alle tre mekanismene fører til at blodårene slapper av og blodtrykket senkes.

Imprida HCT brukes til å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede tar amlodipin, valsartan og hydroklortiazid, og som har fordel av å ta en tablett som inneholder alle tre komponentene.

### 2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER IMPRIDA HCT

#### Bruk ikke Imprida HCT

- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Imprida HCT bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet ”Graviditet og amming”).
- hvis du er **allergisk** (overfølsom) overfor amlodipin, valsartan, hydroklortiazid, sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene), eller et av de andre innholdsstoffene i Imprida HCT (se pkt. 6, ”Sammensetning av Imprida HCT”). Snakk med legen din før du tar Imprida HCT dersom du tror du er allergisk.

- hvis du har leversykdom, skader i de små gallegangene i leveren (biliær cirrhose) som fører til oppsamling av galle i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** problemer med nyrene, eller dersom du får dialyse.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium eller natrium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt, til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).

**Bruk ikke Imprida HCT og snakk med legen din dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.**

#### **Vis forsiktighet ved bruk av Imprida HCT**

- dersom du har lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet ditt (med eller uten symptomer som muskelsvakhet, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- dersom du har lave natriumnivåer i blodet (med eller uten symptomer som trøtthet, forvirring, muskelrykninger, kramper).
- dersom du har høyt kalsiumnivå i blodet ditt (med eller uten symptomer som kvalme, brekninger, forstoppelse, magesmerter, hyppig vannlating, tørste, muskelsvakhet eller muskelrykninger).
- dersom du bruker legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin. Det kan være nødvendig med regelmessig kontroll av kaliumnivået i blodet ditt.
- dersom du har nyreproblemer, gjennomgått nyretransplantasjon eller har blitt fortalt at du har en innsnevring av nyrearterien.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du har eller har hatt hjertesvikt eller koronar hjertesykdom, spesielt dersom du tar høyeste dose Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- dersom legen din har fortalt deg at du har en innsnevring av hjerteklaffene (kalt ”aorta- eller mitralstenose”) eller tykkelsen på hjertemuskelen din har økt unormalt (kalt ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- dersom du har aldosteronisme. Dette er en sykdom der binyrene produserer for mye av hormonet aldosteron. Hvis dette gjelder deg, anbefales ikke bruk av Imprida HCT.
- dersom du har en sykdom som kalles systemisk lupus erytematosus (også kalt ”lupus” eller ”SLE”).
- dersom du har diabetes (høyt blodsukker).
- dersom du har høye nivåer av kolesterol eller fett (triglyserider) i blodet ditt.
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på andre blodtrykksmedisiner eller diuretika (en type legemidler også kjent som ”vanndrivende”), særlig dersom du har astma eller allergier.
- dersom du har vært syk (brekninger eller diaré).
- snakk med legen din så snart som mulig dersom du opplever svimmelhet og/eller besvimelse under behandling med Imprida HCT.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du begynner med Imprida HCT. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.

**Snakk med legen din dersom noe av dette gjelder for deg.**

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Imprida HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt ”Graviditet og amming”).

Bruk av Imprida HCT hos barn og ungdom under 18 år anbefales ikke.

### **Imprida HCT og eldre (65 år og eldre)**

Imprida HCT kan brukes hos personer på 65 år og eldre i samme dose som for andre voksne og på samme måte som de allerede har tatt de tre substansene kalt amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Eldre pasienter, spesielt de som bruker høyeste dose av Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), bør få kontrollert blodtrykket jevnlig.

### **Bruk av andre legemidler sammen med Imprida HCT**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Det kan hende legen din må endre dosen eller ta andre forhåndsregler. I enkelte tilfeller kan det hende du må slutte å bruke et av legemidlene. Dette er spesielt viktig hvis du bruker noen av legemidlene som er listet nedenfor:

#### Brukes ikke sammen med:

- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon);
- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.

#### Forsiktighet bør utvises ved:

- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer);
- amantadin (behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus);
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelskramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse);
- krampestillende legemidler og stemningsstabiliserende legemidler til behandling av epilepsi og bipolar lidelse (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet);
- simvastatin (et legemiddel til behandling av høyt kolesterol);
- ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller for andre tilstander, f.eks. kronisk leddgikt eller atopisk eksem);
- cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosamid;
- digoksin eller digitalisglykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedisiner);
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billeddiagnostikk);
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin);
- legemidler for behandling av urinsyregikt, slik som allopurinol;
- legemidler som kan øke blodsukkernivået (betablokkere, diazoksid);
- legemidler som kan indusere "torsades de pointes" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika;
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika;
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, amfotericin eller penicillin G;
- legemidler som øker blodtrykket slik som adrenalin eller noradrenalin;
- legemidler som brukes ved HIV/AIDS (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol);
- legemidler som brukes ved spiserørssår og betennelse (karbenoksolon);
- legemidler som brukes til å lindre smerte eller betennelse, spesielt ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere);

- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner);
- nitroglyserin og andre nitrater, eller andre legemidler som kalles "vasodilatorer";
- andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk inkludert metyldopa;
- rifampicin (brukes, f.eks., til å behandle tuberkulose);
- Johannesurt;
- dantrolen (infusjon mot alvorlig forstyrrelse av kroppstemperaturen);
- vitamin D og kalsiumsalter.

Snakk med legen din før du drikker alkohol. Inntak av alkohol kan senke blodtrykket ytterligere og/eller øke muligheten for svimmelhet eller besvimelse.

### **Inntak av Imprida HCT sammen med mat og drikke**

Du kan ta Imprida HCT med eller uten mat. Grapefrukt og grapefruktjuice bør ikke inntas av personer som bruker Imprida HCT. Dette er fordi grapefrukt og grapefruktjuice kan føre til økte blodkonsentrasjoner av aktiv substans, amlodipin, noe som kan forårsake en uforutsigbar økning av den blodtrykksenkende effekten av Imprida HCT.

### **Graviditet og amming**

#### Graviditet

Du må **si ifra til legen din** dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Imprida HCT før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Imprida HCT. Imprida HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet ved bruk etter graviditetens tredje måned.

#### Amming

**Informér legen din** dersom du ammer eller skal begynne å amme. Imprida HCT er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Som med mange andre legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk, kan denne medisinen få deg til å føle deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

## **3. HVORDAN DU BRUKER IMPRIDA HCT**

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Det vil bidra til at du får best mulig resultat og redusere muligheten for bivirkninger.

Den vanlige dosen Imprida HCT er **én tablett** daglig.

- Det anbefales at du tar tablettene til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.
- Svelg tablettene hel med et glass vann.
- Du kan innta Imprida HCT med eller uten mat. Ikke innta Imprida HCT sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Legen din kan foreslå en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

### **Dersom du tar for mye av Imprida HCT**

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved uhell har tatt for mange Imprida HCT-tabletter. Du kan trenge medisinsk behandling.

### **Dersom du har glemt å ta Imprida HCT**

Dersom du glemmer å ta dette legemidlet skal du ta det så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen, så skal du la være å ta den dosen du glemte. Du **må ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter samtidig) som erstatning for en glemt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med Imprida HCT**

Dersom du avbryter behandlingen med Imprida HCT, kan dette gjøre at sykdommen din forverres. Ikke slutt å bruke legemidlet med mindre legen din ber deg om det.

### **Ta alltid denne medisinen, selv om du føler deg frisk**

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan Imprida HCT forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene kan oppstå med visse frekvenser, som er definert som følger:

svært vanlige: rammer flere enn 1 av 10 brukere

vanlige: rammer 1 til 10 av 100 brukere

mindre vanlige: rammer 1 til 10 av 1000 brukere

sjeldne: rammer 1 til 10 av 10 000 brukere

svært sjeldne: rammer færre enn 1 av 10 000 brukere

ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

### **Enkelte bivirkninger kan være alvorlige og krever umiddelbar medisinsk behandling**

Du bør oppsøke lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer:

#### *Vanlige*

- svimmelhet
- lavt blodtrykk (følelse av svakhet, ørhet, plutselig bevissthetstap)

#### *Mindre vanlige*

- kraftig redusert urinproduksjon (nedsatt nyrefunksjon)

#### *Sjeldne*

- spontan blødning
- uregelmessige hjerteslag
- leversykdom

#### *Svært sjeldne*

- allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe
- angioødem: hevelse i ansikt eller lepper eller tunge, pustevansker
- klemmende/strammende brystmerter som blir verre eller som ikke forsvinner
- svakhet, blåmerker, feber og hyppige infeksjoner
- stivhet

### **Andre mulige bivirkninger av Imprida HCT:**

#### *Vanlige*

- mageubehag etter måltid
- tretthet
- hevelse
- lave kaliumnivåer i blodet
- hodepine
- hyppig vannlating

#### *Mindre vanlige*

- hurtig hjerteslag
- følelse av at en selv eller omgivelsene er i bevegelse
- synsforstyrrelser
- mageubehag
- brystmerter
- økning av urea, kreatinin og urinsyre i blodet
- høyt nivå av kalsium, fett eller natrium i blodet
- redusert kalium i blodet
- dårlig ånde
- diarè
- munntørrhet
- kvalme
- oppkast
- magesmerte
- vektøkning
- tap av appetitt
- smaksforstyrrelser
- ryggsmerte
- leddhevelse
- muskelkramper/svakhet/smerte
- smerte i ekstremitetene
- vanskeligheter med å enten stå eller gå normalt
- svakhet
- unormal koordinasjon
- svimmelhet ved oppreising eller etter trening
- mangel på energi
- søvnforstyrrelser
- prikking eller nummenhet
- neuropati
- søvnighet
- plutselig midlertidig bevissthetstap
- lavt blodtrykk ved oppreising
- impotens
- hoste
- andpustenhet
- halsirritasjon
- overdreven svetting
- kløe
- hevelse
- rødme og smerte langs en vene
- hudrødme
- skjelving



*Ikke kjent*

- forandringer i blodprøver som tester for nyrefunksjonen, økning i kalium i blodet ditt, lave nivåer av røde blodceller

**Bivirkninger som er rapportert med amlodipin eller valsartan eller hydroklortiazid alene, men ikke observert med Imprida HCT, eller observert med en høyere frekvens:**

Amlodipin

*Vanlige*

- hjertebank
- magesmerter
- kvalme
- søvnighet
- hetetokter

*Mindre vanlige*

- ringende lyd i ørene
- endret avføringsmønster
- smerte
- vektnedgang
- leddsmerter
- skjelving
- humørsvingninger
- vannlatingsproblemer
- nattlig vannlating
- brystforstørrelse hos menn
- rennende nese
- hårtap
- hudutslett
- rød-lilla hudflekker
- utslett
- misfarging av huden

*Svært sjeldne*

- lave nivåer av hvite blodceller og blodplater
- uregelmessig hjerteslag
- hjerteinfarkt
- betennelse i mageregionen eller i bukspyttkjertelen; hevelse i tannkjøttet, unormal leverfunksjonstest
- leversykdom som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin
- allergisk reaksjon inkludert hevelse dypere i huden og pustevansker
- høye sukkernivåer i blodet
- økt muskelstivhet
- hudreaksjoner med hudrødme og flassing, blemmer på lepper, øyne eller munn
- kløende utslett
- betennelse i blodårer

*Ikke kjent*

- stive lemmer og skjelvende hender

## Valsartan

### *Ikke kjent*

- unormal rød blodcellestest
- lavt nivå av visse typer hvite blodceller og blodplatelet
- økning av kaliumnivå i blodet
- økning av kreatinin i blodet
- unormal leverfunksjonstest
- allergisk reaksjon inkludert hevelse dypt i huden og pustevansker
- muskelsmerter
- kraftig redusert urinmengde
- kløe
- utslett
- betennelse i blodårer

## Hydroklortiazid

### *Svært vanlige*

- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet

### *Vanlige*

- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon

### *Sjeldne*

- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- sukker i urinen
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- nedstemthet (depresjon)
- uregelmessige hjerteslag
- mageubehag
- forstoppelse
- leversykdommer som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin (hemolytisk anemi)
- økt overfølsomhet for sol på hud
- rød-lilla hudflekker
- nyresykdommer

### *Svært sjeldne*

- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi, unormal nedbrytning av røde blodceller enten i blodårer eller andre steder i kroppen)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress", lungeødem og lungebetennelse)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rød lilla prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

### *Ikke kjent*

- svakhet, blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom)
- andpustenhet
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber (pyreksi)

**Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.**

## **5. HVORDAN DU OPPBEVARER IMPRIDA HCT**

Oppbevares utilgjengelig for barn

Bruk ikke Imprida HCT etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet (etter utløpsdato/EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke Imprida HCT-pakninger som er ødelagt eller har synlige tegn på forringelse.

## 6. YTTERLIGERE INFORMASJON

### Sammensetning av Imprida HCT

- Virkestoffer i Imprida HCT er amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan og hydroklortiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tablett: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrySTALLINSK; krySSPOVIDON; silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose; makrogol 4000; talkum, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172).

### Hvordan Imprida HCT ser ut og innholdet i pakningen

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdrasjerte tablett, er lysegule og ovale. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VDL".

Imprida HCT er tilgjengelig i pakninger som inneholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tablett og i multipakninger med 280 tablett (inneholder 4 pakninger, hver med 70 tablett eller 20 pakninger, hver med 14 tablett), og i sykehuspakninger som inneholder 56, 98 eller 280 tablett i endose-blister. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt hjemland.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### 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

**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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Imprida HCT er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Imprida HCT
3. Hvordan du bruker Imprida HCT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imprida HCT
6. Ytterligere informasjon

### 1. HVA IMPRIDA HCT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Imprida HCT tabletter inneholder tre virkestoffer som kalles amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Alle disse komponentene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles ”kalsiumkanalblokkere”. Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.
- Valsartan tilhører en gruppe legemidler som kalles ”angiotensin-II-reseptorantagonister”. Angiotensin-II dannes i kroppen og gjør at blodårene trekker seg sammen slik at blodtrykket øker. Valsartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin-II.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler som kalles ”tiaziddiuretika”. Hydroklortiazid øker urinmengden, noe som også senker blodtrykket.

Alle tre mekanismene fører til at blodårene slapper av og blodtrykket senkes.

Imprida HCT brukes til å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede tar amlodipin, valsartan og hydroklortiazid, og som har fordel av å ta en tablett som inneholder alle tre komponentene.

### 2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER IMPRIDA HCT

#### Bruk ikke Imprida HCT

- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Imprida HCT bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet ”Graviditet og amming”).
- hvis du er **allergisk** (overfølsom) overfor amlodipin, valsartan, hydroklortiazid, sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene), eller et av de andre innholdsstoffene i Imprida HCT (se pkt. 6, ”Sammensetning av Imprida HCT”). Snakk med legen din før du tar Imprida HCT dersom du tror du er allergisk.

- hvis du har leversykdom, skader i de små gallegangene i leveren (biliær cirrhose) som fører til oppsamling av galle i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** problemer med nyrene, eller dersom du får dialyse.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium eller natrium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt, til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).

**Bruk ikke Imprida HCT og snakk med legen din dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.**

#### **Vis forsiktighet ved bruk av Imprida HCT**

- dersom du har lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet ditt (med eller uten symptomer som muskelsvakhet, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- dersom du har lave natriumnivåer i blodet (med eller uten symptomer som trøtthet, forvirring, muskelrykninger, kramper).
- dersom du har høyt kalsiumnivå i blodet ditt (med eller uten symptomer som kvalme, brekninger, forstoppelse, magesmerter, hyppig vannlating, tørste, muskelsvakhet eller muskelrykninger).
- dersom du bruker legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin. Det kan være nødvendig med regelmessig kontroll av kaliumnivået i blodet ditt.
- dersom du har nyreproblemer, gjennomgått nyretransplantasjon eller har blitt fortalt at du har en innsnevring av nyrearterien.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du har eller har hatt hjertesvikt eller koronar hjertesykdom, spesielt dersom du tar høyeste dose Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- dersom legen din har fortalt deg at du har en innsnevring av hjerteklaffene (kalt ”aorta- eller mitralstenose”) eller tykkelsen på hjertemuskelen din har økt unormalt (kalt ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- dersom du har aldosteronisme. Dette er en sykdom der binyrene produserer for mye av hormonet aldosteron. Hvis dette gjelder deg, anbefales ikke bruk av Imprida HCT.
- dersom du har en sykdom som kalles systemisk lupus erytematosus (også kalt ”lupus” eller ”SLE”).
- dersom du har diabetes (høyt blodsukker).
- dersom du har høye nivåer av kolesterol eller fett (triglyserider) i blodet ditt.
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på andre blodtrykksmedisiner eller diuretika (en type legemidler også kjent som ”vanndrivende”), særlig dersom du har astma eller allergier.
- dersom du har vært syk (brekninger eller diaré).
- snakk med legen din så snart som mulig dersom du opplever svimmelhet og/eller besvimelse under behandling med Imprida HCT.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du begynner med Imprida HCT. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.

**Snakk med legen din dersom noe av dette gjelder for deg.**

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Imprida HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt ”Graviditet og amming”).

Bruk av Imprida HCT hos barn og ungdom under 18 år anbefales ikke.

### **Imprida HCT og eldre (65 år og eldre)**

Imprida HCT kan brukes hos personer på 65 år og eldre i samme dose som for andre voksne og på samme måte som de allerede har tatt de tre substansene kalt amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Eldre pasienter, spesielt de som bruker høyeste dose av Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), bør få kontrollert blodtrykket jevnlig.

### **Bruk av andre legemidler sammen med Imprida HCT**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Det kan hende legen din må endre dosen eller ta andre forhåndsregler. I enkelte tilfeller kan det hende du må slutte å bruke et av legemidlene. Dette er spesielt viktig hvis du bruker noen av legemidlene som er listet nedenfor:

#### Brukes ikke sammen med:

- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon);
- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.

#### Forsiktighet bør utvises ved:

- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer);
- amantadin (behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus);
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelskramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse);
- krampestillende legemidler og stemningsstabiliserende legemidler til behandling av epilepsi og bipolar lidelse (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet);
- simvastatin (et legemiddel til behandling av høyt kolesterol);
- ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller for andre tilstander, f.eks. kronisk leddgikt eller atopisk eksem);
- cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosamid;
- digoksin eller digitalisglykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedisiner);
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billeddiagnostikk);
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin);
- legemidler for behandling av urinsyregikt, slik som allopurinol;
- legemidler som kan øke blodsukkernivået (betablokkere, diazoksid);
- legemidler som kan indusere "torsades de pointes" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika;
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika;
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, amfotericin eller penicillin G;
- legemidler som øker blodtrykket slik som adrenalin eller noradrenalin;
- legemidler som brukes ved HIV/AIDS (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol);
- legemidler som brukes ved spiserørssår og betennelse (karbenoksolon);
- legemidler som brukes til å lindre smerte eller betennelse, spesielt ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere);



- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner);
- nitroglyserin og andre nitrater, eller andre legemidler som kalles "vasodilatorer";
- andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk inkludert metyldopa;
- rifampicin (brukes, f.eks., til å behandle tuberkulose);
- Johannesurt;
- dantrolen (infusjon mot alvorlig forstyrrelse av kroppstemperaturen);
- vitamin D og kalsiumsalter.

Snakk med legen din før du drikker alkohol. Inntak av alkohol kan senke blodtrykket ytterligere og/eller øke muligheten for svimmelhet eller besvimelse.

### **Inntak av Imprida HCT sammen med mat og drikke**

Du kan ta Imprida HCT med eller uten mat. Grapefrukt og grapefruktjuice bør ikke inntas av personer som bruker Imprida HCT. Dette er fordi grapefrukt og grapefruktjuice kan føre til økte blodkonsentrasjoner av aktiv substans, amlodipin, noe som kan forårsake en uforutsigbar økning av den blodtrykksenkende effekten av Imprida HCT.

### **Graviditet og amming**

#### Graviditet

Du må **si ifra til legen din** dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Imprida HCT før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Imprida HCT. Imprida HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet ved bruk etter graviditetens tredje måned.

#### Amming

**Informér legen din** dersom du ammer eller skal begynne å amme. Imprida HCT er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Som med mange andre legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk, kan denne medisinen få deg til å føle deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

## **3. HVORDAN DU BRUKER IMPRIDA HCT**

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Det vil bidra til at du får best mulig resultat og redusere muligheten for bivirkninger.

Den vanlige dosen Imprida HCT er **én tablett** daglig.

- Det anbefales at du tar tablettene til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.
- Svelg tablettene hel med et glass vann.
- Du kan innta Imprida HCT med eller uten mat. Ikke innta Imprida HCT sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Legen din kan foreslå en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

### **Dersom du tar for mye av Imprida HCT**

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved uhell har tatt for mange Imprida HCT-tabletter. Du kan trenge medisinsk behandling.

### **Dersom du har glemt å ta Imprida HCT**

Dersom du glemmer å ta dette legemidlet skal du ta det så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen, så skal du la være å ta den dosen du glemte. Du **må ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter samtidig) som erstatning for en glemt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med Imprida HCT**

Dersom du avbryter behandlingen med Imprida HCT, kan dette gjøre at sykdommen din forverres. Ikke slutt å bruke legemidlet med mindre legen din ber deg om det.

### **Ta alltid denne medisinen, selv om du føler deg frisk**

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan Imprida HCT forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene kan oppstå med visse frekvenser, som er definert som følger:

svært vanlige: rammer flere enn 1 av 10 brukere

vanlige: rammer 1 til 10 av 100 brukere

mindre vanlige: rammer 1 til 10 av 1000 brukere

sjeldne: rammer 1 til 10 av 10 000 brukere

svært sjeldne: rammer færre enn 1 av 10 000 brukere

ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

### **Enkelte bivirkninger kan være alvorlige og krever umiddelbar medisinsk behandling**

Du bør oppsøke lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer:

#### *Vanlige*

- svimmelhet
- lavt blodtrykk (følelse av svakhet, ørhet, plutselig bevissthetstap)

#### *Mindre vanlige*

- kraftig redusert urinproduksjon (nedsatt nyrefunksjon)

#### *Sjeldne*

- spontan blødning
- uregelmessige hjerteslag
- leversykdom

#### *Svært sjeldne*

- allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe
- angioødem: hevelse i ansikt eller lepper eller tunge, pustevansker
- klemmende/strammende brystmerter som blir verre eller som ikke forsvinner
- svakhet, blåmerker, feber og hyppige infeksjoner
- stivhet

### **Andre mulige bivirkninger av Imprida HCT:**

#### *Vanlige*

- mageubehag etter måltid
- tretthet
- hevelse
- lave kaliumnivåer i blodet
- hodepine
- hyppig vannlating

#### *Mindre vanlige*

- hurtig hjerteslag
- følelse av at en selv eller omgivelsene er i bevegelse
- synsforstyrrelser
- mageubehag
- brystmerter
- økning av urea, kreatinin og urinsyre i blodet
- høyt nivå av kalsium, fett eller natrium i blodet
- redusert kalium i blodet
- dårlig ånde
- diarè
- munntørrhet
- kvalme
- oppkast
- magesmerte
- vektøkning
- tap av appetitt
- smaksforstyrrelser
- ryggsmerte
- leddhevelse
- muskelkramper/svakhet/smerte
- smerte i ekstremitetene
- vanskeligheter med å enten stå eller gå normalt
- svakhet
- unormal koordinasjon
- svimmelhet ved oppreising eller etter trening
- mangel på energi
- søvnforstyrrelser
- prikking eller nummenhet
- neuropati
- søvnighet
- plutselig midlertidig bevissthetstap
- lavt blodtrykk ved oppreising
- impotens
- hoste
- andpustenhet
- halsirritasjon
- overdreven svetting
- kløe
- hevelse
- rødme og smerte langs en vene
- hudrødme
- skjelving

*Ikke kjent*

- forandringer i blodprøver som tester for nyrefunksjonen, økning i kalium i blodet ditt, lave nivåer av røde blodceller

**Bivirkninger som er rapportert med amlodipin eller valsartan eller hydroklortiazid alene, men ikke observert med Imprida HCT, eller observert med en høyere frekvens:**

Amlodipin

*Vanlige*

- hjertebank
- magesmerter
- kvalme
- søvnighet
- hetetokter

*Mindre vanlige*

- ringende lyd i ørene
- endret avføringsmønster
- smerte
- vektnedgang
- leddsmerter
- skjelving
- humørsvingninger
- vannlatingsproblemer
- nattlig vannlating
- brystforstørrelse hos menn
- rennende nese
- hårtap
- hudutslett
- rød-lilla hudflekker
- utslett
- misfarging av huden

*Svært sjeldne*

- lave nivåer av hvite blodceller og blodplater
- uregelmessig hjerteslag
- hjerteinfarkt
- betennelse i mageregionen eller i bukspyttkjertelen; hevelse i tannkjøttet, unormal leverfunksjonstest
- leversykdom som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin
- allergisk reaksjon inkludert hevelse dypere i huden og pustevansker
- høye sukkernivåer i blodet
- økt muskelstivhet
- hudreaksjoner med hudrødme og flassing, blemmer på lepper, øyne eller munn
- kløende utslett
- betennelse i blodårer

*Ikke kjent*

- stive lemmer og skjelvende hender

## Valsartan

### *Ikke kjent*

- unormal rød blodcellestest
- lavt nivå av visse typer hvite blodceller og blodplatelet
- økning av kaliumnivå i blodet
- økning av kreatinin i blodet
- unormal leverfunksjonstest
- allergisk reaksjon inkludert hevelse dypt i huden og pustevansker
- muskelsmerter
- kraftig redusert urinmengde
- kløe
- utslett
- betennelse i blodårer

## Hydroklortiazid

### *Svært vanlige*

- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet

### *Vanlige*

- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon

### *Sjeldne*

- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- sukker i urinen
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- nedstemthet (depresjon)
- uregelmessige hjerteslag
- mageubehag
- forstoppelse
- leversykdommer som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin (hemolytisk anemi)
- økt overfølsomhet for sol på hud
- rød-lilla hudflekker
- nyresykdommer

### *Svært sjeldne*

- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi, unormal nedbrytning av røde blodceller enten i blodårer eller andre steder i kroppen)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress", lungeødem og lungebetennelse)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rødlig prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

### *Ikke kjent*

- svakhet, blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom)
- andpustenhet
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber (pyreksi)

**Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.**

## **5. HVORDAN DU OPPBEVARER IMPRIDA HCT**

Oppbevares utilgjengelig for barn

Bruk ikke Imprida HCT etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet (etter utløpsdato/EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke Imprida HCT-pakninger som er ødelagt eller har synlige tegn på forringelse.

## 6. YTTERLIGERE INFORMASJON

### Sammensetning av Imprida HCT

- Virkestoffer i Imprida HCT er amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan og hydroklortiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tablett: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk; krysspovidon; silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose; makrogol 4000; talkum, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172).

### Hvordan Imprida HCT ser ut og innholdet i pakningen

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tablett, er gule og ovale. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VEL".

Imprida HCT er tilgjengelig i pakninger som inneholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tablett og i multipakninger med 280 tablett (inneholder 4 pakninger, hver med 70 tablett eller 20 pakninger, hver med 14 tablett), og i sykehuspakninger som inneholder 56, 98 eller 280 tablett i endose-blistere. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt hjemland.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### 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

**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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>



## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Imprida HCT er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Imprida HCT
3. Hvordan du bruker Imprida HCT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imprida HCT
6. Ytterligere informasjon

## 1. HVA IMPRIDA HCT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Imprida HCT tabletter inneholder tre virkestoffer som kalles amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Alle disse komponentene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles ”kalsiumkanalblokkere”. Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.
- Valsartan tilhører en gruppe legemidler som kalles ”angiotensin-II-reseptorantagonister”. Angiotensin-II dannes i kroppen og gjør at blodårene trekker seg sammen slik at blodtrykket øker. Valsartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin-II.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler som kalles ”tiaziddiuretika”. Hydroklortiazid øker urinmengden, noe som også senker blodtrykket.

Alle tre mekanismene fører til at blodårene slapper av og blodtrykket senkes.

Imprida HCT brukes til å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede tar amlodipin, valsartan og hydroklortiazid, og som har fordel av å ta en tablett som inneholder alle tre komponentene.

## 2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER IMPRIDA HCT

### Bruk ikke Imprida HCT

- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Imprida HCT bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet ”Graviditet og amming”).
- hvis du er **allergisk** (overfølsom) overfor amlodipin, valsartan, hydroklortiazid, sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene), eller et av de andre innholdsstoffene i Imprida HCT (se pkt. 6, ”Sammensetning av Imprida HCT”). Snakk med legen din før du tar Imprida HCT dersom du tror du er allergisk.

- hvis du har leversykdom, skader i de små gallegangene i leveren (biliær cirrhose) som fører til oppsamling av galle i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** problemer med nyrene, eller dersom du får dialyse.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium eller natrium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt, til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).

**Bruk ikke Imprida HCT og snakk med legen din dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.**

#### **Vis forsiktighet ved bruk av Imprida HCT**

- dersom du har lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet ditt (med eller uten symptomer som muskelsvakhet, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- dersom du har lave natriumnivåer i blodet (med eller uten symptomer som trøtthet, forvirring, muskelrykninger, kramper).
- dersom du har høyt kalsiumnivå i blodet ditt (med eller uten symptomer som kvalme, brekninger, forstoppelse, magesmerter, hyppig vannlating, tørste, muskelsvakhet eller muskelrykninger).
- dersom du bruker legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin. Det kan være nødvendig med regelmessig kontroll av kaliumnivået i blodet ditt.
- dersom du har nyreproblemer, gjennomgått nyretransplantasjon eller har blitt fortalt at du har en innsnevring av nyrearterien.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du har eller har hatt hjertesvikt eller koronar hjertesykdom, spesielt dersom du tar høyeste dose Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- dersom legen din har fortalt deg at du har en innsnevring av hjerteklaffene (kalt ”aorta- eller mitralstenose”) eller tykkelsen på hjertemuskelen din har økt unormalt (kalt ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- dersom du har aldosteronisme. Dette er en sykdom der binyrene produserer for mye av hormonet aldosteron. Hvis dette gjelder deg, anbefales ikke bruk av Imprida HCT.
- dersom du har en sykdom som kalles systemisk lupus erytematosus (også kalt ”lupus” eller ”SLE”).
- dersom du har diabetes (høyt blodsukker).
- dersom du har høye nivåer av kolesterol eller fett (triglyserider) i blodet ditt.
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på andre blodtrykksmedisiner eller diuretika (en type legemidler også kjent som ”vanndrivende”), særlig dersom du har astma eller allergier.
- dersom du har vært syk (brekninger eller diaré).
- snakk med legen din så snart som mulig dersom du opplever svimmelhet og/eller besvimelse under behandling med Imprida HCT.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du begynner med Imprida HCT. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.

**Snakk med legen din dersom noe av dette gjelder for deg.**

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Imprida HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt ”Graviditet og amming”).

Bruk av Imprida HCT hos barn og ungdom under 18 år anbefales ikke.

### **Imprida HCT og eldre (65 år og eldre)**

Imprida HCT kan brukes hos personer på 65 år og eldre i samme dose som for andre voksne og på samme måte som de allerede har tatt de tre substansene kalt amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Eldre pasienter, spesielt de som bruker høyeste dose av Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), bør få kontrollert blodtrykket jevnlig.

### **Bruk av andre legemidler sammen med Imprida HCT**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Det kan hende legen din må endre dosen eller ta andre forhåndsregler. I enkelte tilfeller kan det hende du må slutte å bruke et av legemidlene. Dette er spesielt viktig hvis du bruker noen av legemidlene som er listet nedenfor:

#### Brukes ikke sammen med:

- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon);
- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.

#### Forsiktighet bør utvises ved:

- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer);
- amantadin (behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus);
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelskramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse);
- krampestillende legemidler og stemningsstabiliserende legemidler til behandling av epilepsi og bipolar lidelse (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet);
- simvastatin (et legemiddel til behandling av høyt kolesterol);
- ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller for andre tilstander, f.eks. kronisk leddgikt eller atopisk eksem);
- cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosamid;
- digoksin eller digitalisglykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedisiner);
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billeddiagnostikk);
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin);
- legemidler for behandling av urinsyregikt, slik som allopurinol;
- legemidler som kan øke blodsukkernivået (betablokkere, diazoksid);
- legemidler som kan indusere "torsades de pointes" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika;
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika;
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, amfotericin eller penicillin G;
- legemidler som øker blodtrykket slik som adrenalin eller noradrenalin;
- legemidler som brukes ved HIV/AIDS (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol);
- legemidler som brukes ved spiserørssår og betennelse (karbenoksolon);
- legemidler som brukes til å lindre smerte eller betennelse, spesielt ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere);

- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner);
- nitroglyserin og andre nitrater, eller andre legemidler som kalles "vasodilatorer";
- andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk inkludert metyldopa;
- rifampicin (brukes, f.eks., til å behandle tuberkulose);
- Johannesurt;
- dantrolen (infusjon mot alvorlig forstyrrelse av kroppstemperaturen);
- vitamin D og kalsiumsalter.

Snakk med legen din før du drikker alkohol. Inntak av alkohol kan senke blodtrykket ytterligere og/eller øke muligheten for svimmelhet eller besvimelse.

### **Inntak av Imprida HCT sammen med mat og drikke**

Du kan ta Imprida HCT med eller uten mat. Grapefrukt og grapefruktjuice bør ikke inntas av personer som bruker Imprida HCT. Dette er fordi grapefrukt og grapefruktjuice kan føre til økte blodkonsentrasjoner av aktiv substans, amlodipin, noe som kan forårsake en uforutsigbar økning av den blodtrykksenkende effekten av Imprida HCT.

### **Graviditet og amming**

#### Graviditet

Du må **si ifra til legen din** dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Imprida HCT før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Imprida HCT. Imprida HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet ved bruk etter graviditetens tredje måned.

#### Amming

**Informér legen din** dersom du ammer eller skal begynne å amme. Imprida HCT er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Som med mange andre legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk, kan denne medisinen få deg til å føle deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

## **3. HVORDAN DU BRUKER IMPRIDA HCT**

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Det vil bidra til at du får best mulig resultat og redusere muligheten for bivirkninger.

Den vanlige dosen Imprida HCT er **én tablett** daglig.

- Det anbefales at du tar tablettene til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.
- Svelg tablettene hel med et glass vann.
- Du kan innta Imprida HCT med eller uten mat. Ikke innta Imprida HCT sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Legen din kan foreslå en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

### **Dersom du tar for mye av Imprida HCT**

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved uhell har tatt for mange Imprida HCT-tabletter. Du kan trenge medisinsk behandling.

### **Dersom du har glemt å ta Imprida HCT**

Dersom du glemmer å ta dette legemidlet skal du ta det så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen, så skal du la være å ta den dosen du glemte. Du **må ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter samtidig) som erstatning for en glemt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med Imprida HCT**

Dersom du avbryter behandlingen med Imprida HCT, kan dette gjøre at sykdommen din forverres. Ikke slutt å bruke legemidlet med mindre legen din ber deg om det.

### **Ta alltid denne medisinen, selv om du føler deg frisk**

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan Imprida HCT forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene kan oppstå med visse frekvenser, som er definert som følger:

svært vanlige: rammer flere enn 1 av 10 brukere

vanlige: rammer 1 til 10 av 100 brukere

mindre vanlige: rammer 1 til 10 av 1000 brukere

sjeldne: rammer 1 til 10 av 10 000 brukere

svært sjeldne: rammer færre enn 1 av 10 000 brukere

ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

### **Enkelte bivirkninger kan være alvorlige og krever umiddelbar medisinsk behandling**

Du bør oppsøke lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer:

#### *Vanlige*

- svimmelhet
- lavt blodtrykk (følelse av svakhet, ørhet, plutselig bevissthetstap)

#### *Mindre vanlige*

- kraftig redusert urinproduksjon (nedsatt nyrefunksjon)

#### *Sjeldne*

- spontan blødning
- uregelmessige hjerteslag
- leversykdom

#### *Svært sjeldne*

- allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe
- angioødem: hevelse i ansikt eller lepper eller tunge, pustevansker
- klemmende/strammende brystmerter som blir verre eller som ikke forsvinner
- svakhet, blåmerker, feber og hyppige infeksjoner
- stivhet

### **Andre mulige bivirkninger av Imprida HCT:**

#### *Vanlige*

- mageubehag etter måltid
- tretthet
- hevelse
- lave kaliumnivåer i blodet
- hodepine
- hyppig vannlating

#### *Mindre vanlige*

- hurtig hjerteslag
- følelse av at en selv eller omgivelsene er i bevegelse
- synsforstyrrelser
- mageubehag
- brystmerter
- økning av urea, kreatinin og urinsyre i blodet
- høyt nivå av kalsium, fett eller natrium i blodet
- redusert kalium i blodet
- dårlig ånde
- diarè
- munntørrhet
- kvalme
- oppkast
- magesmerte
- vektøkning
- tap av appetitt
- smaksforstyrrelser
- ryggsmerte
- leddhevelse
- muskelkramper/svakhet/smerte
- smerte i ekstremitetene
- vanskeligheter med å enten stå eller gå normalt
- svakhet
- unormal koordinasjon
- svimmelhet ved oppreising eller etter trening
- mangel på energi
- søvnforstyrrelser
- prikking eller nummenhet
- neuropati
- søvnighet
- plutselig midlertidig bevissthetstap
- lavt blodtrykk ved oppreising
- impotens
- hoste
- andpustenhet
- halsirritasjon
- overdreven svetting
- kløe
- hevelse
- rødme og smerte langs en vene
- hudrødme
- skjelving

*Ikke kjent*

- forandringer i blodprøver som tester for nyrefunksjonen, økning i kalium i blodet ditt, lave nivåer av røde blodceller

**Bivirkninger som er rapportert med amlodipin eller valsartan eller hydroklortiazid alene, men ikke observert med Imprida HCT, eller observert med en høyere frekvens:**

Amlodipin

*Vanlige*

- hjertebank
- magesmerter
- kvalme
- søvnighet
- hetetokter

*Mindre vanlige*

- ringende lyd i ørene
- endret avføringsmønster
- smerte
- vektnedgang
- leddsmerter
- skjelving
- humørsvingninger
- vannlatingsproblemer
- nattlig vannlating
- brystforstørrelse hos menn
- rennende nese
- hårtap
- hudutslett
- rød-lilla hudflekker
- utslett
- misfarging av huden

*Svært sjeldne*

- lave nivåer av hvite blodceller og blodplater
- uregelmessig hjerteslag
- hjerteinfarkt
- betennelse i mageregionen eller i bukspyttkjertelen; hevelse i tannkjøttet, unormal leverfunksjonstest
- leversykdom som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin
- allergisk reaksjon inkludert hevelse dypere i huden og pustevansker
- høye sukkernivåer i blodet
- økt muskelstivhet
- hudreaksjoner med hudrødme og flassing, blemmer på lepper, øyne eller munn
- kløende utslett
- betennelse i blodårer

*Ikke kjent*

- stive lemmer og skjelvende hender

## Valsartan

### *Ikke kjent*

- unormal rød blodcellestest
- lavt nivå av visse typer hvite blodceller og blodplatelet
- økning av kaliumnivå i blodet
- økning av kreatinin i blodet
- unormal leverfunksjonstest
- allergisk reaksjon inkludert hevelse dypt i huden og pustevansker
- muskelsmerter
- kraftig redusert urinmengde
- kløe
- utslett
- betennelse i blodårer

## Hydroklortiazid

### *Svært vanlige*

- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet

### *Vanlige*

- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon

### *Sjeldne*

- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- sukker i urinen
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- nedstemthet (depresjon)
- uregelmessige hjerteslag
- mageubehag
- forstoppelse
- leversykdommer som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin (hemolytisk anemi)
- økt overfølsomhet for sol på hud
- rød-lilla hudflekker
- nyresykdommer



### *Svært sjeldne*

- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi, unormal nedbrytning av røde blodceller enten i blodårer eller andre steder i kroppen)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress", lungeødem og lungebetennelse)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rødlig prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

### *Ikke kjent*

- svakhet, blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom)
- andpustenhet
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber (pyreksi)

**Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.**

## **5. HVORDAN DU OPPBEVARER IMPRIDA HCT**

Oppbevares utilgjengelig for barn

Bruk ikke Imprida HCT etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet (etter utløpsdato/EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke Imprida HCT-pakninger som er ødelagt eller har synlige tegn på forringelse.

## 6. YTTERLIGERE INFORMASJON

### Sammensetning av Imprida HCT

- Virkestoffer i Imprida HCT er amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan og hydroklortiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tablett: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrySTALLINSK; krysspovidon; silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose; makrogol 4000; talkum, gult jernoksid (E172).

### Hvordan Imprida HCT ser ut og innholdet i pakningen

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdrasjerte tablett, er brun-gule og ovale. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VHL".

Imprida HCT er tilgjengelig i pakninger som inneholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tablett og i multipakninger med 280 tablett (inneholder 4 pakninger, hver med 70 tablett eller 20 pakninger, hver med 14 tablett), og i sykehuspakninger som inneholder 56, 98 eller 280 tablett i endose-blister. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt hjemland.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### 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

**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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Imprida HCT er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Imprida HCT
3. Hvordan du bruker Imprida HCT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imprida HCT
6. Ytterligere informasjon

## 1. HVA IMPRIDA HCT ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Imprida HCT tabletter inneholder tre virkestoffer som kalles amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Alle disse komponentene hjelper til å kontrollere høyt blodtrykk.

- Amlodipin tilhører en gruppe legemidler som kalles ”kalsiumkanalblokkere”. Amlodipin hindrer kalsium fra å bevege seg inn i blodåreveggene, noe som hindrer sammentrekning av blodårene.
- Valsartan tilhører en gruppe legemidler som kalles ”angiotensin-II-reseptorantagonister”. Angiotensin-II dannes i kroppen og gjør at blodårene trekker seg sammen slik at blodtrykket øker. Valsartan virker ved å blokkere effekten av angiotensin-II.
- Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler som kalles ”tiaziddiuretika”. Hydroklortiazid øker urinmengden, noe som også senker blodtrykket.

Alle tre mekanismene fører til at blodårene slapper av og blodtrykket senkes.

Imprida HCT brukes til å behandle høyt blodtrykk hos voksne pasienter som allerede tar amlodipin, valsartan og hydroklortiazid, og som har fordel av å ta en tablett som inneholder alle tre komponentene.

## 2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER IMPRIDA HCT

#### Bruk ikke Imprida HCT

- hvis du er mer enn 3 måneder gravid. (Imprida HCT bør også unngås tidlig i svangerskapet – se avsnittet ”Graviditet og amming”).
- hvis du er **allergisk** (overfølsom) overfor amlodipin, valsartan, hydroklortiazid, sulfonamidderivater (legemidler som brukes til å behandle infeksjoner i luft- eller urinveiene), eller et av de andre innholdsstoffene i Imprida HCT (se pkt. 6, ”Sammensetning av Imprida HCT”). Snakk med legen din før du tar Imprida HCT dersom du tror du er allergisk.

- hvis du har leversykdom, skader i de små gallegangene i leveren (biliær cirrhose) som fører til oppsamling av galle i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** problemer med nyrene, eller dersom du får dialyse.
- hvis du ikke produserer urin (anuri).
- dersom du har for lavt nivå av kalium eller natrium i blodet ditt til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har for mye kalsium i blodet ditt, til tross for at du får behandling for dette.
- dersom du har urinsyregikt (urinsyrekrystaller i leddene).

**Bruk ikke Imprida HCT og snakk med legen din dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg.**

#### **Vis forsiktighet ved bruk av Imprida HCT**

- dersom du har lavt nivå av kalium eller magnesium i blodet ditt (med eller uten symptomer som muskelsvakhet, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- dersom du har lave natriumnivåer i blodet (med eller uten symptomer som trøtthet, forvirring, muskelrykninger, kramper).
- dersom du har høyt kalsiumnivå i blodet ditt (med eller uten symptomer som kvalme, brekninger, forstoppelse, magesmerter, hyppig vannlating, tørste, muskelsvakhet eller muskelrykninger).
- dersom du bruker legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin. Det kan være nødvendig med regelmessig kontroll av kaliumnivået i blodet ditt.
- dersom du har nyreproblemer, gjennomgått nyretransplantasjon eller har blitt fortalt at du har en innsnevring av nyrearterien.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du har eller har hatt hjertesvikt eller koronar hjertesykdom, spesielt dersom du tar høyeste dose Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- dersom legen din har fortalt deg at du har en innsnevring av hjerteklaffene (kalt ”aorta- eller mitralstenose”) eller tykkelsen på hjertemuskelen din har økt unormalt (kalt ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- dersom du har aldosteronisme. Dette er en sykdom der binyrene produserer for mye av hormonet aldosteron. Hvis dette gjelder deg, anbefales ikke bruk av Imprida HCT.
- dersom du har en sykdom som kalles systemisk lupus erytematosus (også kalt ”lupus” eller ”SLE”).
- dersom du har diabetes (høyt blodsukker).
- dersom du har høye nivåer av kolesterol eller fett (triglyserider) i blodet ditt.
- dersom du opplever hudreaksjoner slik som utslett etter soleksponering.
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon på andre blodtrykksmedisiner eller diuretika (en type legemidler også kjent som ”vanndrivende”), særlig dersom du har astma eller allergier.
- dersom du har vært syk (brekninger eller diaré).
- snakk med legen din så snart som mulig dersom du opplever svimmelhet og/eller besvimelse under behandling med Imprida HCT.
- dersom du opplever reduksjon av synet eller smerter i øyet. Dette kan være symptomer på økt trykk i øyet og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du begynner med Imprida HCT. Dette kan føre til varig svekking av synet dersom det ikke behandles.

**Snakk med legen din dersom noe av dette gjelder for deg.**

Du må si ifra til legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Imprida HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes dersom du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt ”Graviditet og amming”).

Bruk av Imprida HCT hos barn og ungdom under 18 år anbefales ikke.

### **Imprida HCT og eldre (65 år og eldre)**

Imprida HCT kan brukes hos personer på 65 år og eldre i samme dose som for andre voksne og på samme måte som de allerede har tatt de tre substansene kalt amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. Eldre pasienter, spesielt de som bruker høyeste dose av Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), bør få kontrollert blodtrykket jevnlig.

### **Bruk av andre legemidler sammen med Imprida HCT**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Det kan hende legen din må endre dosen eller ta andre forhåndsregler. I enkelte tilfeller kan det hende du må slutte å bruke et av legemidlene. Dette er spesielt viktig hvis du bruker noen av legemidlene som er listet nedenfor:

#### Brukes ikke sammen med:

- litium (et legemiddel som brukes ved behandling av enkelte typer depresjon);
- legemidler eller substanser som øker kaliumnivået i blodet ditt. Dette inkluderer kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium, kaliumsparende legemidler og heparin.

#### Forsiktighet bør utvises ved:

- alkohol, sovetabletter eller bedøvelsesmidler (legemidler som brukes ved kirurgi og andre prosedyrer);
- amantadin (behandling mot Parkinson, brukes også til behandling eller forebygging av visse sykdommer forårsaket av virus);
- antikolinerge midler (legemidler som brukes ved behandling av ulike sykdommer som magekramper, urinblærekramper, astma, reisesyke, muskelskramper, Parkinsons sykdom og som hjelp ved bedøvelse);
- krampestillende legemidler og stemningsstabiliserende legemidler til behandling av epilepsi og bipolar lidelse (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- kolestyramin, kolestipol eller andre resiner (midler som hovedsakelig brukes til å behandle høye nivåer av fett i blodet);
- simvastatin (et legemiddel til behandling av høyt kolesterol);
- ciklosporin (et legemiddel som brukes ved transplantasjon for å forhindre organavstøtning eller for andre tilstander, f.eks. kronisk leddgikt eller atopisk eksem);
- cytotoksiske legemidler (brukes til kreftbehandling), slik som metotreksat eller cyklofosamid;
- digoksin eller digitalisglykosider (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedisiner);
- jodholdige kontrastmidler (midler brukt ved billeddiagnostikk);
- legemidler til behandling av diabetes (orale legemidler som metformin eller insulin);
- legemidler for behandling av urinsyregikt, slik som allopurinol;
- legemidler som kan øke blodsukkernivået (betablokkere, diazoksid);
- legemidler som kan indusere "torsades de pointes" (uregelmessig hjerterytme) slik som antiarytmika (legemidler brukt til behandling av hjerteproblemer) og noen antipsykotika;
- legemidler som kan redusere innholdet av natrium i blodet ditt, slik som antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika;
- legemidler som kan redusere innholdet av kalium i blodet ditt, slik som diuretika (vanndrivende tabletter), kortikosteroider, laksativer, amfotericin eller penicillin G;
- legemidler som øker blodtrykket slik som adrenalin eller noradrenalin;
- legemidler som brukes ved HIV/AIDS (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol);
- legemidler som brukes ved spiserørssår og betennelse (karbenoksolon);
- legemidler som brukes til å lindre smerte eller betennelse, spesielt ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere);

- muskelavslappende midler (legemidler for muskelavslapning som brukes under operasjoner);
- nitroglyserin og andre nitrater, eller andre legemidler som kalles "vasodilatorer";
- andre legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk inkludert metyldopa;
- rifampicin (brukes, f.eks., til å behandle tuberkulose);
- Johannesurt;
- dantrolen (infusjon mot alvorlig forstyrrelse av kroppstemperaturen);
- vitamin D og kalsiumsalter.

Snakk med legen din før du drikker alkohol. Inntak av alkohol kan senke blodtrykket ytterligere og/eller øke muligheten for svimmelhet eller besvimelse.

### **Inntak av Imprida HCT sammen med mat og drikke**

Du kan ta Imprida HCT med eller uten mat. Grapefrukt og grapefruktjuice bør ikke inntas av personer som bruker Imprida HCT. Dette er fordi grapefrukt og grapefruktjuice kan føre til økte blodkonsentrasjoner av aktiv substans, amlodipin, noe som kan forårsake en uforutsigbar økning av den blodtrykksenkende effekten av Imprida HCT.

### **Graviditet og amming**

#### Graviditet

Du må **si ifra til legen din** dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Imprida HCT før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel i stedet for Imprida HCT. Imprida HCT er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan forårsake alvorlige skader på barnet ved bruk etter graviditetens tredje måned.

#### Amming

**Informér legen din** dersom du ammer eller skal begynne å amme. Imprida HCT er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Som med mange andre legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk, kan denne medisinen få deg til å føle deg svimmel. Dersom du opplever dette symptomet, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

## **3. HVORDAN DU BRUKER IMPRIDA HCT**

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Det vil bidra til at du får best mulig resultat og redusere muligheten for bivirkninger.

Den vanlige dosen Imprida HCT er **én tablett** daglig.

- Det anbefales at du tar tablettene til samme tid hver dag, fortrinnsvis om morgenen.
- Svelg tablettene hel med et glass vann.
- Du kan innta Imprida HCT med eller uten mat. Ikke innta Imprida HCT sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Legen din kan foreslå en høyere eller lavere dose, avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

### **Dersom du tar for mye av Imprida HCT**

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved uhell har tatt for mange Imprida HCT-tabletter. Du kan trenge medisinsk behandling.

### **Dersom du har glemt å ta Imprida HCT**

Dersom du glemmer å ta dette legemidlet skal du ta det så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen, så skal du la være å ta den dosen du glemte. Du **må ikke** ta en dobbelt dose (to tabletter samtidig) som erstatning for en glemt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med Imprida HCT**

Dersom du avbryter behandlingen med Imprida HCT, kan dette gjøre at sykdommen din forverres. Ikke slutt å bruke legemidlet med mindre legen din ber deg om det.

### **Ta alltid denne medisinen, selv om du føler deg frisk**

Personer som har høyt blodtrykk vil ofte ikke merke noen symptomer på problemet. Mange føler seg normale. Det er viktig at du tar dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg for å oppnå best mulig resultat og redusere risikoen for bivirkninger. Hold dine avtaler med legen selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan Imprida HCT forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene kan oppstå med visse frekvenser, som er definert som følger:

svært vanlige: rammer flere enn 1 av 10 brukere

vanlige: rammer 1 til 10 av 100 brukere

mindre vanlige: rammer 1 til 10 av 1000 brukere

sjeldne: rammer 1 til 10 av 10 000 brukere

svært sjeldne: rammer færre enn 1 av 10 000 brukere

ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

### **Enkelte bivirkninger kan være alvorlige og krever umiddelbar medisinsk behandling**

Du bør oppsøke lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer:

#### *Vanlige*

- svimmelhet
- lavt blodtrykk (følelse av svakhet, ørhet, plutselig bevissthetstap)

#### *Mindre vanlige*

- kraftig redusert urinproduksjon (nedsatt nyrefunksjon)

#### *Sjeldne*

- spontan blødning
- uregelmessige hjerteslag
- leversykdom

#### *Svært sjeldne*

- allergisk reaksjon med symptomer som utslett, kløe
- angioødem: hevelse i ansikt eller lepper eller tunge, pustevansker
- klemmende/strammende brystmerter som blir verre eller som ikke forsvinner
- svakhet, blåmerker, feber og hyppige infeksjoner
- stivhet



## Andre mulige bivirkninger av Imprida HCT:

### *Vanlige*

- mageubehag etter måltid
- tretthet
- hevelse
- lave kaliumnivåer i blodet
- hodepine
- hyppig vannlating

### *Mindre vanlige*

- hurtig hjerteslag
- følelse av at en selv eller omgivelsene er i bevegelse
- synsforstyrrelser
- mageubehag
- brystmerter
- økning av urea, kreatinin og urinsyre i blodet
- høyt nivå av kalsium, fett eller natrium i blodet
- redusert kalium i blodet
- dårlig ånde
- diarè
- munntørret
- kvalme
- oppkast
- magesmerte
- vektøkning
- tap av appetitt
- smaksforstyrrelser
- ryggsmerte
- leddhevelse
- muskelkramper/svakhet/smerte
- smerte i ekstremitetene
- vanskeligheter med å enten stå eller gå normalt
- svakhet
- unormal koordinasjon
- svimmelhet ved oppreising eller etter trening
- mangel på energi
- søvnforstyrrelser
- prikking eller nummenhet
- neuropati
- søvnighet
- plutselig midlertidig bevissthetstap
- lavt blodtrykk ved oppreising
- impotens
- hoste
- andpustenhet
- halsirritasjon
- overdreven svetting
- kløe
- hevelse
- rødme og smerte langs en vene
- hudrødme
- skjelving

*Ikke kjent*

- forandringer i blodprøver som tester for nyrefunksjonen, økning i kalium i blodet ditt, lave nivåer av røde blodceller

**Bivirkninger som er rapportert med amlodipin eller valsartan eller hydroklortiazid alene, men ikke observert med Imprida HCT, eller observert med en høyere frekvens:**

Amlodipin

*Vanlige*

- hjertebank
- magesmerter
- kvalme
- søvnighet
- hetetokter

*Mindre vanlige*

- ringende lyd i ørene
- endret avføringsmønster
- smerte
- vektnedgang
- leddsmerter
- skjelving
- humørsvingninger
- vannlatingsproblemer
- nattlig vannlating
- brystforstørrelse hos menn
- rennende nese
- hårtap
- hudutslett
- rød-lilla hudflekker
- utslett
- misfarging av huden

*Svært sjeldne*

- lave nivåer av hvite blodceller og blodplater
- uregelmessig hjerteslag
- hjerteinfarkt
- betennelse i mageregionen eller i bukspyttkjertelen; hevelse i tannkjøttet, unormal leverfunksjonstest
- leversykdom som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin
- allergisk reaksjon inkludert hevelse dypere i huden og pustevansker
- høye sukkernivåer i blodet
- økt muskelstivhet
- hudreaksjoner med hudrødme og flassing, blemmer på lepper, øyne eller munn
- kløende utslett
- betennelse i blodårer

*Ikke kjent*

- stive lemmer og skjelvende hender

## Valsartan

### *Ikke kjent*

- unormal rød blodcellestest
- lavt nivå av visse typer hvite blodceller og blodplatelet
- økning av kaliumnivå i blodet
- økning av kreatinin i blodet
- unormal leverfunksjonstest
- allergisk reaksjon inkludert hevelse dypt i huden og pustevansker
- muskelsmerter
- kraftig redusert urinmengde
- kløe
- utslett
- betennelse i blodårer

## Hydroklortiazid

### *Svært vanlige*

- lavt kaliumnivå i blodet
- økning av fettstoffer i blodet

### *Vanlige*

- høyt urinsyrenivå i blodet
- lavt magnesiumnivå i blodet
- lavt natriumnivå i blodet
- svimmelhet, besvimelse når en reiser seg opp
- redusert appetitt
- kvalme og brekninger
- kløende utslett og andre typer utslett
- manglende evne til å oppnå eller opprettholde en ereksjon

### *Sjeldne*

- lavt nivå av blodplater (av og til med blødninger eller blåmerker under huden)
- sukker i urinen
- høyt blodsukker
- forverring av diabetisk metabolsk status
- nedstemthet (depresjon)
- uregelmessige hjerteslag
- mageubehag
- forstoppelse
- leversykdommer som kan opptre sammen med gul hud og øyne, eller mørk urin (hemolytisk anemi)
- økt overfølsomhet for sol på hud
- rød-lilla hudflekker
- nyresykdommer

### *Svært sjeldne*

- feber, sår hals eller sår i munnen, hyppigere infeksjoner (mangel eller lavt nivå av hvite blodceller)
- blek hud, tretthet, andpustenhet, mørkfarget urin (hemolytisk anemi, unormal nedbrytning av røde blodceller enten i blodårer eller andre steder i kroppen)
- forvirring, tretthet, muskelrykninger og kramper, rask pust (hypokloremisk alkalose)
- sterke smerter øverst i magen (betennelse i bukspyttkjertelen)
- utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (overfølsomhetsreaksjoner)
- pustevansker med feber, hoste, tungpustethet, andpustenhet ("Respiratory distress", lungeødem og lungebetennelse)
- utslett i ansiktet, leddsmerter, muskellidelser, feber (lupus erytematosus)
- betennelse i blodårer med symptomer som utslett, rød lilla prikker, feber (vaskulitt)
- alvorlig hudsykdom som fører til utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudflassing, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

### *Ikke kjent*

- svakhet, blåmerker og hyppige infeksjoner (aplastisk anemi)
- svekking av synet eller smerter i øyet på grunn av høyt trykk (mulige tegn på akutt trangvinkelglaukom)
- andpustenhet
- sterkt redusert urinmengde (mulige tegn på nyresykdom eller nyresvikt)
- alvorlig hudsykdom med utslett, rød hud, blemmer på lepper, øyne eller munn, hudavskalling, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber (pyreksi)

**Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.**

## **5. HVORDAN DU OPPBEVARER IMPRIDA HCT**

Oppbevares utilgjengelig for barn

Bruk ikke Imprida HCT etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet (etter utløpsdato/EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke Imprida HCT-pakninger som er ødelagt eller har synlige tegn på forringelse.

## 6. YTTERLIGERE INFORMASJON

### Sammensetning av Imprida HCT

- Virkestoffer i Imprida HCT er amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan og hydroklortiazid.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tablett: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan og 25 mg hydroklortiazid. Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrySTALLinsk; krysspovidon; silika, kolloidal vannfri; magnesiumstearat; hypromellose; makrogol 4000; talkum, gult jernoksid (E172).

### Hvordan Imprida HCT ser ut og innholdet i pakningen

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdrasjerte tablett, er brun-gule og ovale. Den ene siden er merket "NVR" og den andre siden er merket "VFL".

Imprida HCT er tilgjengelig i pakninger som inneholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tablett og i multipakninger med 280 tablett (inneholder 4 pakninger, hver med 70 tablett eller 20 pakninger, hver med 14 tablett), og i sykehuspakninger som inneholder 56, 98 eller 280 tablett i endose-blistere. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt hjemland.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### 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

**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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>