

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Valkoinen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VCL”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito korvaavana hoitona niillä aikuispotilailla, joiden verenpaine on jo hallinnassa amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin (HCT) yhdistelmällä, käytettynä joko yksittäin tai yhdistelmähoitona, johon on lisätty yksi yksittäinen valmiste.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelua Imprida HCT -annos on yksi tabletti vuorokaudessa, mieluiten aamuisin otettuna.

Ennen Imprida HCT -hoitoon siirtymistä potilaan verenpaineen tulisi olla hallinnassa valmisteiden sisältämällä vaikuttavilla aineilla, kun niitä käytetään samanaikaisesti vakiintuneilla annoksilla. Imprida HCT -annoksen tulee perustua siirtymävaiheessa käytössä olleisiin vaikuttavien aineiden annoksiin.

Imprida HCT -valmisteen suurin suositeltu annos on 10 mg/320 mg/25 mg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Imprida HCT on vasta-aiheinenpotilaille, joilla on anuria (ks. kohta 4.3) ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Valmisteen sisältämän valsartaanin vuoksi Imprida HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia, joten Imprida HCT ei sovi tämän potilasryhmän hoitoon (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Imprida HCT -tablettien käytöstä, etenkin suurimmalla annoksella, on vähän kokemusta sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg.

Läkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)

lääkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska saatavilla oleva tieto tässä potilasryhmässä on rajoitettua.

Pediatriset potilaat

Imprida HCT:n käyttö ei ole tarkoituksenmukaista lapsipotilaille (alle 18-vuotiaille potilaille) essentiaalisessa hypertensiossa.

Antotapa

Imprida HCT voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kanssa aina samaan aikaan päivästä, mieluiten aamuisin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille sulfonamidin johdannaisille, dihydropyridiinijohdoksille tai apuaineille.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anuria ja dialyysihoito.
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Liiallista hypotensiota, ortostaattinen hypotensio mukaan lukien, havaittiin kohtalaista tai vaikeaa komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 1,7 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg), verrattuna 1,8 %:iin valsartaania/hydroklooritiatsidia (320 mg/25 mg) saaneista potilaista, 0,4 %:iin amlodipiinia/valsartaania (10 mg/320 mg) saaneista potilaista ja 0,2 %:iin hydroklooritiatsidia/amlodipiinia (25 mg/10 mg) saaneista potilaista.

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Imprida HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Imprida HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Jos Imprida HCT -hoidon aikana ilmenee voimakasta hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

Seerumin elektrolyyttimuutokset

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmistella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 320 mg:n valsartaaniannoksen ja 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumpitoisuuteen lähes tasapainottivat toistensa vaikutuksen monilla potilailla. Muilla potilailla jommankumman vaikutus saattoi olla hallitsevampi. Mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi tulee seerumin elektrolyytit määrittää asianmukaisin väliajoin.

Seerumin elektrolyytti-, ja etenkin kaliumarvot, on määritettävä säännöllisesti asianmukaisin väliajoin mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi erityisesti, jos potilaalla on muita riskitekijöitä, kuten munuaisten toiminnan heikkenemistä, hoito muilla lääkevalmisteilla tai hänellä on aiemmin esiintynyt elektrolyyttihäiriöitä.

Valsartaani

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

Hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia Imprida HCT -hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtasapaino on korjautuu ja on vakaa.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atsotemiaa kroonisesta munuaissairautta poteville. Kun Imprida HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien (mukaan lukien kalium) sekä kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien seurantaa. Imprida HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, anuriaa kärsivien tai dialyysihoitoa saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Imprida HCT -annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastaville potilaille.

Munuaisvaltimoiden ahtauma

Tietoja Imprida HCT -valmisteen käytöstä potilailla, joilla on toisen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, ei ole saatavilla.

Munuaisensiirto

Toistaiseksi Imprida HCT -valmisteen turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta, kun taas amlodipiini metaboloituu voimakkaasti maksassa. Jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa ilman kolestaasia, suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg, joten Imprida HCT ei sovellu tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurinta Imprida HCT -annosta, 10 mg/320 mg/25 mg käytettäessä, koska näiden potilasryhmien hoidosta on vähän tietoa.

Aortta ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkkeitä käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa aortta- tai mitraalistennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -antagonisti, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä. Imprida HCT -tabletteja ei siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesterolin-, triglyseridin- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Imprida HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä. Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Imprida HCT vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Imprida HCT -hoito tulee keskeyttää, jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Imprida HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoon hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

Yleistä

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille angiotensiini II -antagonisteille. Hydroklooritiatsidin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergia tai astma.

Läkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Läkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seuranta, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska tässä potilasryhmässä saatavilla oleva tieto on vähäistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Imprida HCT -valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa selvittäviä varsinaisia tutkimuksia. Siksi tässä kohdassa esitetään yhteisvaikutustiedot vain yksittäisistä vaikuttavista aineista.

On kuitenkin tärkeää huomioida, että Imprida HCT saattaa voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani ja hydrokloori- tiatsidi	Litium	Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu samanaikaisessa käytössä ACE:n estäjien ja tiatsidien, kuten hydroklooritiatsidin, kanssa. Vaikka valsartaanin ja litiumin yhteiskäytöstä ei ole kokemuksia, yhdistelmää ei suositella. Jos yhdistelmä katsotaan tarpeelliseksi, seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).
Valsartaani	Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja	Jos kaliumarvoihin vaikuttava lääke katsotaan välttämättömäksi valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen tiheää seurantaa suositellaan.
Amlodipiini	<i>Greippi tai greippimehu</i>	Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Amlodipiini	CYP3A4-estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri)	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.
	<i>CYP3A4-indusoijat</i> (antikonvulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni], rifampisiini, <i>Hypericum perforatum</i> [mäkikuisma])	CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

	<i>Simvastatiini</i>	Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.
	<i>Dantroleeni (infuusio)</i>	Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.
Valsartaani ja hydroklooritiatsidi	<i>Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksygenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyyilisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet</i>	Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Lisäksi Imprida HCT -tablettien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi suositellaan munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.
Valsartaani	<i>Sisäänottokuljettajaproteiini n (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät</i>	Ihmisen maksakudoksella tehty <i>in vitro</i> tutkimukset viittavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.
Hydroklooritiatsidi	<i>Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet</i>	Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.
	<i>Amantadiini</i>	Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
	<i>Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet</i>	Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi-tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.
	<i>Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)</i>	Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

– *Metformiini*

Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.

Sytotoksiset aineet

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaistesteistä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Digitalisglykosidit

Tiatsidihoidon hättävänä vaikutuksena voi esiintyä hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.

Jodipitoiset varjoaineet

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

Ioninvaihtajaresiinit

Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Kaliumin erittymistä virtsaan lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH), amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisyylihappojohdosten tai rytmihäiriölääkkeiden yhteiskäyttö voi voimistaa hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta. Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä amlodipiinin/valsartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa.

Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

<i>Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa</i>	Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.
<i>Kihti­lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)</i>	Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.
<i>Metyylidopa</i>	Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyylidopaa.
<i>Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)</i>	Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat kurarejohdosten vaikutusta.
<i>Muut verenpainetta alentavat lääkkeet</i>	Tiatsidit lisäävät muiden verenpainelääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyylidopan, beetasalpaajien, vasodilaattoreiden, kalsiumkanavan salpaajien, ACE:n estäjien, ATR-salpaajien ja suorien reniininestäjien [DRI]) verenpainetta alentavaa vaikutusta.
<i>Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)</i>	Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.
<i>D-vitamiini ja kalsiumsuolat</i>	Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Ei yhteisvaikutuksia

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani	Muut (simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi)	Valsartaanihoidossa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi. Osalla näistä lääkeaineista saattaa esiintyä yhteisvaikutuksia Imprida HCT -valmisteen hydroklooritiatsidiaineosan kanssa (ks. hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset).
Amlodipiini	<i>Muut</i>	Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Valsartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä.

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

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT –valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Yhdistelmän vaikuttavista aineista olevaan tietoon perustuen Imprida HCT:n käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Valsartaanin ja/tai amlodipiinin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Imprida HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Imprida HCT-hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Imprida HCT:lla ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m^2) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetty Imprida HCT -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu Imprida HCT -valmisteella tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ja sen erillisten aineosien, amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin, turvallisuustietoihin.

Imprida HCT -valmisteseen liittyvät tiedot

Imprida HCT -valmisteen turvallisuutta on arvioitu sen enimmäisannoksella 10 mg/320 mg/25 mg yhdessä kontrolloidussa lyhytkestoisessa (8 viikkoa) kliinisessä tutkimuksessa 2 271 potilaalla, joista 582 sai valsartaania yhdistelmänä amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kanssa. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Tässä aktiiviaiineella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutusten vuoksi Imprida HCT -hoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä olivat huimaus ja hypotensio (0,7 %).

Tässä 8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia kolmesta lääkeaineesta koostuvan hoidon yhteydessä verrattuna monoterapiaan tai kahdesta aineosasta koostuvaan hoitoon liittyviksi tiedettyihin haittavaikutuksiin.

8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa Imprida HCT –valmisteen käytön yhteydessä havaitut laboratoriotulosten muutokset olivat lieviä ja yhdenmukaisia monoterapiana käytettyjen lääkeaineiden farmakologisten mekanismien kanssa. Valsartaanin kuuluminen kolmesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmään lievensi hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta.

Seuraavat MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet koskevat Imprida HCT -valmistetta (amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi) sekä amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia yksinään.

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$; yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; harvinainen: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; hyvin harvinainen: $< 1/10\,000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA- elinluokitus- järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymis- tiheys			
		Imprida HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi, luuydinlama	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiiniarvojen ja hematokriitin pieneneminen	--	--	Tuntematon	--
	Hemolyyttinen anemia	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Neutropenia	--	--	Tuntematon	--
	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Harvinainen
	Aplastinen anemia	--	--	--	Tuntematon
Immuuni- järjestelmä	Yliherkkyys	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Hyvin harvinainen

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperkalsemia	Melko harvinainen	--	--	Harvinainen
	Hyperglykemia	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Hyperlipidemia	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hypokalemia	Yleinen	--	--	Hyvin yleinen
	Hypomagnesemia	--	--	--	Yleinen
	Hyponatremia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen	--	--	--	Harvinainen
Psykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	--	--	Harvinainen
	Unettomuus/unihäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--	
Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--	--
	Huimaus	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Asentohuimaus, rasisuimaus	Melko harvinainen	--	--	--
	Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Ekstrapyramidaali-oireyhtymä	--	Tuntematon	--	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Hypertonია	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Letargia	Melko harvinainen	--	--	--
	Parestesiat	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Perifeerinen neuropatia, neuropatia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	--	--
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	--	--
	Pyörtyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Vapina	--	Melko harvinainen	--	--
Silmät	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	--	--	--	Tuntematon
	Näön heikkeneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen

Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	--	Melko harvinainen	--	--
	Vertigo	Melko harvinainen	--	Melko harvinainen	--
Sydän	Sydämentykytys	--	Yleinen	--	--
	Takykardia	Melko harvinainen	--	--	--
	Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--	--
	Hypotensio	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Laskimotulehdus, laskimotukkotulehdus	Melko harvinainen	--	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	--
	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Hengitysvaikeus, keuhkoedeema, pneumoniitti	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Nuha	--	Melko harvinainen	--	--
	Kurkun ärsytys	Melko harvinainen	--	--	--

Ruoansulatus- elimistö	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
	Hengityksen haju	Melko harvinainen	--	--	--
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--	--
	Ummetus	--	--	--	Harvinainen
	Ruokahalun väheneminen	--	--	--	Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Dyspepsia	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Mahatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Ienten liikakasvu	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	--	Yleinen
	Haimatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen, myös seerumin bilirubiinin, suureneminen	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen

Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	--	Melko harvinainen	--	
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihosta, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Erythema multiforme	--	Hyvin harvinainen	--	Tuntematon
	Eksanteema	--	Melko harvinainen	--	--
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Valoyliherkkyyssreaktiot*	--	--	--	Harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Purppura	--	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Ihottuma	--	Melko harvinainen	Tuntematon	Yleinen
	Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--	--
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--	Yleinen
	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	--	--	--	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Nivelturvotus	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Lihashyökkäykset	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihassärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Raajojen kipu	Melko harvinainen	--	--	--

Munuaiset ja virtsatiet	Seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	Tuntematon	--
	Virtsaamishäiriöt		Melko harvinainen		
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--	--
	Tiheävirtsaus	Yleinen	Melko harvinainen		
	Munuaisten toimintahäiriö	--	--	--	Tuntematon
	Äkillinen munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	--	--	Tuntematon
	Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen	--	--	Tuntematon	Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
	Gynekomastia		Melko harvinainen	--	--
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelykyvyttömyys, kävelyn häiriöt	Melko harvinainen	--	--	--
	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Uupumus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	--
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Kuume	--	--	--	Tuntematon
Tutkimukset	Lipidipitoisuuden suureneminen		--		Hyvin yleinen
	Veren ureatyyppipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	
	Glukoosivirtsaisuus				Harvinainen
	Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon	--
	Painon nousu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--	--

* Ks. kohta 4.4 Valoyliherkkyys

4.9 Yliannostus

Oireet

Imprida HCT -valmisteen yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinin käytön yhteydessä on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, kuten kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmisteen aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista hoitoa mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erittyvän virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

Amlodipiini

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihien antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiini ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Valsartaani

Valsartaani ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajetta (hypokalemia, hypokloremia) sekä liiallisesta diureesista aiheutuvaa hypovolemiaa. Yliannoksen yleisimmät oireet ja merkit ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettyihin digitalisglykosideihin tai tiettyihin sydämen rytmihäiriölääkkeisiin liittyviä rytmihäiriöitä.

Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -antagonistit (valsartaani) dihydropyridiinijohdannaisten yhdistelmävalmisteet (amlodipiini) ja tiatsididiureetit (hydroklooritiatsidi), ATC-koodi: C09DX01 valsartaani, amlodipiini ja hydroklooritiatsidi.

Imprida HCT -valmisteessa on yhdistettynä kolme verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien, valsartaani angiotensiini II -antagonistien ja hydroklooritiatsidi tiatsididiureettien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihypertensiivistä vaikutusta.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmistetta tutkittiin hypertensiivisillä potilailla kaksoissokkoutetussa, aktiiviaineella vertaillussa tutkimuksessa. Yhteensä 2 271 kohtalaista tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine oli 170/107 mmHg) sai hoitoa yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani 10 mg/320 mg tai hydroklooritiatsidi/amlodipiini 25 mg/10 mg. Potilaiden hoito aloitettiin tutkimuksen alussa heidän hoitoyhdistelmänsä pienemmillä annoksilla, ja annos titrattiin varsinaiseen hoitoannokseen viikkoon 2 mennessä.

Viikolla 8 todettiin systolisen/diastolisen verenpaineen alentuneen keskimäärin 39,7/24,7 mmHg Imprida HCT -hoidon yhteydessä, 32,0/19,7 mmHg yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 33,5/21,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Kolmesta lääkeaineesta koostuva yhdistelmähoito alensi diastolista ja systolista verenpainetta tilastollisesti tehokkaimmin verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon. Systolinen/diastolinen verenpaine aleni Imprida HCT -hoidon yhteydessä 7,6/5,0 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 6,2/3,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Verenpainetta alentava kokonaisteho saavutettiin, kun suurinta Imprida HCT -annosta oli käytetty kahden viikon ajan. Potilaista tilastollisesti suurempi osa sai verenpaineen hallintaan (< 140/90 mmHg) Imprida HCT -hoidolla (71 %) verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon (45-54 %) ($p < 0,0001$).

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

Amlodipiini

Imprida HCT -valmisteen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimestön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkitsevästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Valsartaani

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin antagonisti. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT1-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset.

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpaine-arvot saavutetaan 4-6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2-4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalisessa kiemuratiehyessä. Munuais-kuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalisessa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä Na^+ :n Cl^- :n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityys lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Imprida HCT:n käytöstä essentiaaliseen verenpaineeseen kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa.. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Lineaarisuus

Amlodipiinilla, valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kun Imprida HCT -valmistetta annettiin normaaleille, terveille aikuisille suun kautta, amlodipiinin huippupitoisuus saavutettiin 6-8 tunnissa, valsartaanin huippupitoisuus 3 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 tunnissa. Imprida HCT -valmisteen sisältämän amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeus ja -laajuus ovat samat kuin silloin, jos lääkeaineet annetaan erillisinä.

Amlodipiini

Imeytyminen: Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64-80 %. Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Lääkeaineenvaihdunta: Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio: Amlodipiini eliminoiduu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30-50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7-8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Valsartaani

Imeytyminen: Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa (C_{max}) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen: Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94-97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

Lääkeaineenvaihdunta: Valsartaani ei metaboloidu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

Eliminaatio: Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen: Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{max} noin 2 tuntia). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen: Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

Lääkeaineenvaihdunta: Hydroklooritiatsidi eliminoiduu lähinnä muuttumattomana yhdisteenä.

Eliminaatio: Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoiduu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Erikoisryhmät

Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikkenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Iäkkäillä systeeminen altistus valsartaanille on hieman suurentunut nuoriin verrattuna, mutta tällä ei ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Koska nuoret ja iäkkäät sietävät kolmesta lääkeaineesta koostuvan yhdistelmähoidon yhtä hyvin, normaaleja annostuksia suositellaan käytettäväksi (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

Lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat voivat siksi saada tavanomaisen aloitusannoksen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Imprida HCT-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoiminta tai anuria tai jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60 %. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Valsartaanikomponentin vuoksi Imprida HCT:n käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (katso kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amlodipiini/Valsartaani/Hydroklooritiatsidi

Amlodipiinilla, valsartaanilla, hydroklooritiatsidilla, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä, amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä sekä amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (Imprida HCT) useilla eläinlajeilla tehdyissä prekliinisissä turvallisuutta selvittävissä erilaisissa tutkimuksissa ei todettu viitteitä systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta, joka vaikuttaisi haitallisesti Imprida HCT -valmisteen kliiniseen käyttöön ihmisellä.

Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tutkittiin rotilla enintään 13 viikkoa kestäneissä prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa. Kuten osattiin odottaa, yhdistelmä aiheutti veren punasolumassan pienenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti ja retikulosyytit), seerumin ureapitoisuuden suurenemista, seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista, munuaisten jukstaglomerulaarista (JG) hyperplasiaa ja rotan rauhasmahan fokaalista eroosiota. Kaikki nämä muutokset korjautuivat 4 viikon toipumisjakson jälkeen, ja kaikkien niiden katsottiin olevan korostuneita farmakologisia vaikutuksia.

Yhdistelmän amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta ei tutkittu, koska näiden pitkään markkinoilla olleiden valmisteiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ollut viitteitä. Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin geenitoksisuus ja karsinogeenisuus on kuitenkin tutkittu erikseen, eikä tällaisia vaikutuksia ole havaittu.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoja, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokoryien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin samanlaisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 4000

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-läpipainopakkaukset. Yhdessä läpipainopakkauksessa on 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

280 tabletin monipakkaukset, joissa 20 kartonkipakkausta, joissa kussakin 14 tablettia.

Perforoidut PVC/PVDC-yksittäisannosläpipainopakkaukset sairaalakäyttöön:

Pakkauskoot: 56, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

280 tabletin monipakkaukset, joissa 4 kartonkipakkausta, joissa kussakin 70 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/001-012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleankeltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VDL”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito korvaavana hoitona niillä aikuispotilailla, joiden verenpaine on jo hallinnassa amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin (HCT) yhdistelmällä, käytettynä joko yksittäin tai yhdistelmähoitona, johon on lisätty yksi yksittäinen valmiste.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu Imprida HCT -annos on yksi tabletti vuorokaudessa, mieluiten aamuisin otettuna.

Ennen Imprida HCT -hoitoon siirtymistä potilaan verenpaineen tulisi olla hallinnassa valmisteiden sisältämällä vaikuttavilla aineilla, kun niitä käytetään samanaikaisesti vakiintuneilla annoksilla. Imprida HCT -annoksen tulee perustua siirtymävaiheessa käytössä olleisiin vaikuttavien aineiden annoksiin.

Imprida HCT -valmisteen suurin suositeltu annos on 10 mg/320 mg/25 mg.

Eriyisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Imprida HCT on vasta-aiheinenpotilaille, joilla on anuria (ks. kohta 4.3) ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Valmisteen sisältämän valsartaanin vuoksi Imprida HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia, joten Imprida HCT ei sovi tämän potilasryhmän hoitoon (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Imprida HCT -tablettien käytöstä, etenkin suurimmalla annoksella, on vähän kokemusta sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg.

Läkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)

lääkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska saatavilla oleva tieto tässä potilasryhmässä on rajoitettua.

Pediatriset potilaat

Imprida HCT:n käyttö ei ole tarkoituksenmukaista lapsipotilaille (alle 18-vuotiaille potilaille) essentiaalisessa hypertensiossa.

Antotapa

Imprida HCT voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kanssa aina samaan aikaan päivästä, mieluiten aamuisin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille sulfonamidin johdannaisille, dihydropyridiinijohdoksille tai apuaineille.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), anuria ja dialyysihoito.
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Liiallista hypotensiota, ortostaattinen hypotensio mukaan lukien, havaittiin kohtalaista tai vaikeaa komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 1,7 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg), verrattuna 1,8 %:iin valsartaania/hydroklooritiatsidia (320 mg/25 mg) saaneista potilaista, 0,4 %:iin amlodipiinia/valsartaania (10 mg/320 mg) saaneista potilaista ja 0,2 %:iin hydroklooritiatsidia/amlodipiinia (25 mg/10 mg) saaneista potilaista.

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Imprida HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Imprida HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Jos Imprida HCT -hoidon aikana ilmenee voimakasta hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

Seerumin elektrolyyttimuutokset

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmistella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 320 mg:n valsartaaniannoksen ja 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumpitoisuuteen lähes tasapainottivat toistensa vaikutuksen monilla potilailla. Muilla potilailla jommankumman vaikutus saattoi olla hallitsevampi. Mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi tulee seerumin elektrolyytit määrittää asianmukaisin väliajoin.

Seerumin elektrolyytti-, ja etenkin kaliumarvot, on määritettävä säännöllisesti asianmukaisin väliajoin mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi erityisesti, jos potilaalla on muita riskitekijöitä, kuten munuaisten toiminnan heikkenemistä, hoito muilla lääkevalmisteilla tai hänellä on aiemmin esiintynyt elektrolyyttihäiriöitä.

Valsartaani

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

Hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia Imprida HCT -hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtasapaino on korjautuu ja on vakaa.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atsotemiaa kroonista munuiassairautta poteville. Kun Imprida HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien (mukaan lukien kalium) sekä kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien seurantaa. Imprida HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, anuriaasta kärsivien tai dialyysihoitoa saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Imprida HCT -annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastaville potilaille.

Munuaisvaltimoiden ahtauma

Tietoja Imprida HCT -valmisteen käytöstä potilailla, joilla on toisen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, ei ole saatavilla.

Munuaisensiirto

Toistaiseksi Imprida HCT -valmisteen turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta, kun taas amlodipiini metaboloituu voimakkaasti maksassa. Jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa ilman kolestaasia, suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg, joten Imprida HCT ei sovellu tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurinta Imprida HCT -annosta, 10 mg/320 mg/25 mg käytettäessä, koska näiden potilasryhmien hoidosta on vähän tietoa.

Aortta ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkkeitä käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa aortta- tai mitraalistennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -antagonisti, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä. Imprida HCT -tabletteja ei siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesterolin-, triglyseridin- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Imprida HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä. Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Imprida HCT vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Imprida HCT -hoito tulee keskeyttää, jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Imprida HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoon hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

Yleistä

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille angiotensiini II -antagonisteille. Hydroklooritiatsidin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergia tai astma.

Läkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Läkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska tässä potilasryhmässä saatavilla oleva tieto on vähäistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Imprida HCT -valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa selvittäviä varsinaisia tutkimuksia. Siksi tässä kohdassa esitetään yhteisvaikutustiedot vain yksittäisistä vaikuttavista aineista.

On kuitenkin tärkeää huomioida, että Imprida HCT saattaa voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani ja hydrokloori- tiatsidi	Litium	Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu samanaikaisessa käytössä ACE:n estäjien ja tiatsidien, kuten hydroklooritiatsidin, kanssa. Vaikka valsartaanin ja litiumin yhteiskäytöstä ei ole kokemuksia, yhdistelmää ei suositella. Jos yhdistelmä katsotaan tarpeelliseksi, seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).
Valsartaani	Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja	Jos kaliumarvoihin vaikuttava lääke katsotaan välttämättömäksi valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen tiheää seurantaa suositellaan.
Amlodipiini	<i>Greippi tai greippimehu</i>	Amlodipiinin antoa greippin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Amlodipiini	CYP3A4-estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri)	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.
	<i>CYP3A4-indusoijat</i> (antikonvulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoiini, primidoni], rifampisiini, <i>Hypericum perforatum</i> [mäkikuisma])	CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

	<i>Simvastatiini</i>	Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.
	<i>Dantroleeni (infuusio)</i>	Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.
Valsartaani ja hydroklooritiatsidi	<i>Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksygenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet</i>	Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Lisäksi Imprida HCT -tablettien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi suositellaan munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.
Valsartaani	<i>Sisäänottokuljettajaproteiini n (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät</i>	Ihmisen maksakudoksella tehty <i>in vitro</i> tutkimukset viittavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.
Hydroklooritiatsidi	<i>Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet</i>	Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.
	<i>Amantadiini</i>	Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
	<i>Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet</i>	Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi-tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.
	<i>Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)</i>	Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

– *Metformiini*

Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.

Sytotoksiset aineet

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaistesteistä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Digitalisglykosidit

Tiatsidihoidon hättävänä vaikutuksena voi esiintyä hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.

Jodipitoiset varjoaineet

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

Ioninvaihtajaresiinit

Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Kaliumin erittymistä virtsaan lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH), amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisyylihappojohdosten tai rytmihäiriölääkkeiden yhteiskäyttö voi voimistaa hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta. Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä amlodipiinin/valsartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa.

Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

<i>Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa</i>	Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.
<i>Kihtilääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)</i>	Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.
<i>Metyylidopa</i>	Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyylidopaa.
<i>Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)</i>	Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat kurarejohdosten vaikutusta.
<i>Muut verenpainetta alentavat lääkkeet</i>	Tiatsidit lisäävät muiden verenpainelääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyylidopan, beetasalpaajien, vasodilaattoreiden, kalsiumkanavan salpaajien, ACE:n estäjien, ATR-salpaajien ja suorien reniininestäjien [DRI]) verenpainetta alentavaa vaikutusta.
<i>Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)</i>	Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.
<i>D-vitamiini ja kalsiumsuolat</i>	Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Ei yhteisvaikutuksia

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani	Muut (simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi)	Valsartaanihoidossa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi. Osalla näistä lääkeaineista saattaa esiintyä yhteisvaikutuksia Imprida HCT -valmisteen hydroklooritiatsidiaineosan kanssa (ks. hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset).
Amlodipiini	<i>Muut</i>	Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Valsartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä.

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

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT –valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Yhdistelmän vaikuttavista aineista olevaan tietoon perustuen Imprida HCT:n käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Valsartaanin ja/tai amlodipiinin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Imprida HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Imprida HCT-hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Imprida HCT:lla ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m^2) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetty Imprida HCT -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu Imprida HCT -valmisteella tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ja sen erillisten aineosien, amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin, turvallisuustietoihin.

Imprida HCT -valmisteseen liittyvät tiedot

Imprida HCT -valmisteen turvallisuutta on arvioitu sen enimmäisannoksella 10 mg/320 mg/25 mg yhdessä kontrolloidussa lyhytkestoisessa (8 viikkoa) kliinisessä tutkimuksessa 2 271 potilaalla, joista 582 sai valsartaania yhdistelmänä amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kanssa. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Tässä aktiiviaiineella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutusten vuoksi Imprida HCT -hoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä olivat huimaus ja hypotensio (0,7 %).

Tässä 8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia kolmesta lääkeaineesta koostuvan hoidon yhteydessä verrattuna monoterapiaan tai kahdesta aineosasta koostuvaan hoitoon liittyviksi tiedettyihin haittavaikutuksiin.

8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa Imprida HCT -valmisteen käytön yhteydessä havaitut laboratoriotulosten muutokset olivat lieviä ja yhdenmukaisia monoterapiana käytettyjen lääkeaineiden farmakologisten mekanismien kanssa. Valsartaanin kuuluminen kolmesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmään lievensi hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta.

Seuraavat MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet koskevat Imprida HCT -valmistetta (amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi) sekä amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia yksinään.

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$; yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; harvinainen: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; hyvin harvinainen: $< 1/10\,000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA- elinluokitus- järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymis- tiheys			
		Imprida HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi, luuydinlama	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiiniarvojen ja hematokriitin pieneneminen	--	--	Tuntematon	--
	Hemolyyttinen anemia	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Neutropenia	--	--	Tuntematon	--
	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Harvinainen
	Aplastinen anemia	--	--	--	Tuntematon

Immuuni-järjestelmä	Yliherkkyys	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperkalsemia	Melko harvinainen	--	--	Harvinainen
	Hyperglykemia	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Hyperlipidemia	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hypokalemia	Yleinen	--	--	Hyvin yleinen
	Hypomagnesemia	--	--	--	Yleinen
	Hyponatremia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen	--	--	--	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	--	--	Harvinainen
	Unettomuus/unihäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--	
Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--	--
	Huimaus	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Asentohuimaus, rasisuimaus	Melko harvinainen	--	--	--
	Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Ekstrapyramidaali-oireyhtymä	--	Tuntematon	--	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Letargia	Melko harvinainen	--	--	--
	Parestesiat	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Perifeerinen neuropatia, neuropatia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	--	--
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	--	--
	Pyörtyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Vapina	--	Melko harvinainen	--	--

Silmät	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	--	--	--	Tuntematon
	Näön heikkeneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	--	Melko harvinainen	--	--
	Vertigo	Melko harvinainen	--	Melko harvinainen	--
Sydän	Sydämentykytys	--	Yleinen	--	--
	Takykardia	Melko harvinainen	--	--	--
	Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--	--
	Hypotensio	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Laskimotulehdus, laskimotukkotulehdus	Melko harvinainen	--	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	--
	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Hengitysvaikeus, keuhkoedeema, pneumoniitti	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Nuha	--	Melko harvinainen	--	--
	Kurkun ärsytys	Melko harvinainen	--	--	--

Ruoansulatus- elimistö	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
	Hengityksen haju	Melko harvinainen	--	--	--
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--	--
	Ummetus	--	--	--	Harvinainen
	Ruokahalun väheneminen	--	--	--	Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Dyspepsia	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Mahatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Ienten liikakasvu	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	--	Yleinen
	Haimatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
	Maksa ja sappi				
	Maksaentsyymiarvojen, myös seerumin bilirubiinin, suureneminen	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen

Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	--	Melko harvinainen	--	
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihosta, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Erythema multiforme	--	Hyvin harvinainen	--	Tuntematon
	Eksanteema	--	Melko harvinainen	--	--
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Valoyliherkkyysoireet*	--	--	--	Harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Purppura	--	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Ihottuma	--	Melko harvinainen	Tuntematon	Yleinen
	Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--	--
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--	Yleinen
	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	--	--	--	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Nivelturvotus	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Lihashyökkäykset	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihassärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Raajojen kipu	Melko harvinainen	--	--	--

Munuaiset ja virtsatiet	Seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	Tuntematon	--
	Virtsaamishäiriöt		Melko harvinainen		
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--	--
	Tiheävirtsaus	Yleinen	Melko harvinainen		
	Munuaisten toimintahäiriö	--	--	--	Tuntematon
	Äkillinen munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	--	--	Tuntematon
	Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen	--	--	Tuntematon	Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
	Gynekomastia		Melko harvinainen	--	--
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelykyvyttömyys, kävelyn häiriöt	Melko harvinainen	--	--	--
	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Uupumus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	--
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Kuume	--	--	--	Tuntematon
Tutkimukset	Lipidipitoisuuden suureneminen		--		Hyvin yleinen
	Veren ureatyyppipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	
	Glukoosivirtsaisuus				Harvinainen
	Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon	--
	Painon nousu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--	--

* Ks. kohta 4.4 Valoyliherkkyys

4.9 Yliannostus

Oireet

Imprida HCT -valmisteen yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinin käytön yhteydessä on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, kuten kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmisteen aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista hoitoa mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erittyvän virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

Amlodipiini

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihien antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiini ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Valsartaani

Valsartaani ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajetta (hypokalemia, hypokloremia) sekä liiallisesta diureesista aiheutuvaa hypovolemiaa. Yliannoksen yleisimmät oireet ja merkit ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettyihin digitalisglykosideihin tai tiettyihin sydämen rytmihäiriölääkkeisiin liittyviä rytmihäiriöitä.

Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -antagonistit (valsartaani) dihydropyridiinijohdannaisten yhdistelmävalmisteet (amlodipiini) ja tiatsididiureetit (hydroklooritiatsidi), ATC-koodi: C09DX01 valsartaani, amlodipiini ja hydroklooritiatsidi.

Imprida HCT -valmisteessa on yhdistettynä kolme verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien, valsartaani angiotensiini II -antagonistien ja hydroklooritiatsidi tiatsididiureettien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihipertensiivistä vaikutusta.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmistetta tutkittiin hypertensiivisillä potilailla kaksoissokkoutetussa, aktiiviaineella vertaillussa tutkimuksessa. Yhteensä 2 271 kohtalaista tai vaikeaa verenpainetauti sairastavaa potilasta (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine oli 170/107 mmHg) sai hoitoa yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani 10 mg/320 mg tai hydroklooritiatsidi/amlodipiini 25 mg/10 mg. Potilaiden hoito aloitettiin tutkimuksen alussa heidän hoitoyhdistelmänsä pienemmillä annoksilla, ja annos titrattiin varsinaiseen hoitoannokseen viikkoon 2 mennessä.

Viikolla 8 todettiin systolisen/diastolisen verenpaineen alentuneen keskimäärin 39,7/24,7 mmHg Imprida HCT -hoidon yhteydessä, 32,0/19,7 mmHg yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 33,5/21,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Kolmesta lääkeaineesta koostuva yhdistelmähoito alensi diastolista ja systolista verenpainetta tilastollisesti tehokkaimmin verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon. Systolinen/diastolinen verenpaine aleni Imprida HCT -hoidon yhteydessä 7,6/5,0 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 6,2/3,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Verenpainetta alentava kokonaisteho saavutettiin, kun suurinta Imprida HCT -annosta oli käytetty kahden viikon ajan. Potilaista tilastollisesti suurempi osa sai verenpaineen hallintaan (< 140/90 mmHg) Imprida HCT -hoidolla (71 %) verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon (45-54 %) ($p < 0,0001$).

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

Amlodipiini

Imprida HCT -valmisteen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimestön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkitsevästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Valsartaani

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin antagonisti. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT1-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset.

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpaine-arvot saavutetaan 4-6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2-4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalisessa kiemuratiehyessä. Munuais-kuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalisessa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä Na^+ :n Cl^- :n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityys lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Imprida HCT:n käytöstä essentiaaliseen verenpaineeseen kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa.. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa

5.2 Farmakokinetiikka

Lineaarisuus

Amlodipiinilla, valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kun Imprida HCT -valmistetta annettiin normaaleille, terveille aikuisille suun kautta, amlodipiinin huippupitoisuus saavutettiin 6-8 tunnissa, valsartaanin huippupitoisuus 3 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 tunnissa. Imprida HCT -valmisteen sisältämän amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeus ja -laajuus ovat samat kuin silloin, jos lääkeaineet annetaan erillisinä.

Amlodipiini

Imeytyminen: Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64-80 %. Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Lääkeaineenvaihdunta: Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio: Amlodipiini eliminoiduu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30-50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7-8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Valsartaani

Imeytyminen: Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa (C_{max}) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen: Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94-97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

Lääkeaineenvaihdunta: Valsartaani ei metaboloidu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

Eliminaatio: Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen: Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{max} noin 2 tuntia). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen: Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

Lääkeaineenvaihdunta: Hydroklooritiatsidi eliminoiduu lähinnä muuttumattomana yhdisteenä.

Eliminaatio: Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoiduu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Erikoisryhmät

Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikkenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Iäkkäillä systeeminen altistus valsartaanille on hieman suurentunut nuoriin verrattuna, mutta tällä ei ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Koska nuoret ja iäkkäät sietävät kolmesta lääkeaineesta koostuvan yhdistelmähoidon yhtä hyvin, normaaleja annostuksia suositellaan käytettäväksi (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

Lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat voivat siksi saada tavanomaisen aloitusannoksen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Imprida HCT-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoiminta tai anuria tai jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60 %. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Valsartaanikomponentin vuoksi Imprida HCT:n käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (katso kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amlodipiini/Valsartaani/Hydroklooritiatsidi

Amlodipiinilla, valsartaanilla, hydroklooritiatsidilla, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä, amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä sekä amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (Imprida HCT) useilla eläinlajeilla tehdyissä prekliinisissä turvallisuutta selvittävissä erilaisissa tutkimuksissa ei todettu viitteitä systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta, joka vaikuttaisi haitallisesti Imprida HCT -valmisteen kliiniseen käyttöön ihmisellä.

Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tutkittiin rotilla enintään 13 viikkoa kestäneissä prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa. Kuten osattiin odottaa, yhdistelmä aiheutti veren punasolumassan pienenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti ja retikulosyytit), seerumin ureapitoisuuden suurenemista, seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista, munuaisten jukstaglomerulaarista (JG) hyperplasiaa ja rotan rauhasmahan fokaalista eroosiota. Kaikki nämä muutokset korjautuivat 4 viikon toipumisjakson jälkeen, ja kaikkien niiden katsottiin olevan korostuneita farmakologisia vaikutuksia.

Yhdistelmän amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta ei tutkittu, koska näiden pitkään markkinoilla olleiden valmisteiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ollut viitteitä. Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin geenitoksisuus ja karsinogeenisuus on kuitenkin tutkittu erikseen, eikä tällaisia vaikutuksia ole havaittu.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoja, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokoryien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m² -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin samanlaisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 4000

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-läpipainopakkaukset. Yhdessä läpipainopakkauksessa on 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

280 tabletin monipakkaukset, joissa 20 kartonkipakkausta, joissa kussakin 14 tablettia.

Perforoidut PVC/PVDC-yksittäisannosläpipainopakkaukset sairaalakäyttöön:

Pakkauskoot: 56, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

280 tabletin monipakkaukset, joissa 4 kartonkipakkausta, joissa kussakin 70 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/013-024

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Keltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VEL”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito korvaavana hoitona niillä aikuispotilailla, joiden verenpaine on jo hallinnassa amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin (HCT) yhdistelmällä, käytettynä joko yksittäin tai yhdistelmähoitona, johon on lisätty yksi yksittäinen valmiste.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelua Imprida HCT -annos on yksi tabletti vuorokaudessa, mieluiten aamuisin otettuna.

Ennen Imprida HCT -hoitoon siirtymistä potilaan verenpaineen tulisi olla hallinnassa valmisteen sisältämällä vaikuttavilla aineilla, kun niitä käytetään samanaikaisesti vakiintuneilla annoksilla. Imprida HCT -annoksen tulee perustua siirtymävaiheessa käytössä olleisiin vaikuttavien aineiden annoksiin.

Imprida HCT -valmisteen suurin suositeltu annos on 10 mg/320 mg/25 mg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Imprida HCT on vasta-aiheinenpotilaille, joilla on anuria (ks. kohta 4.3) ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Valmisteen sisältämän valsartaanin vuoksi Imprida HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia, joten Imprida HCT ei sovi tämän potilasryhmän hoitoon (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Imprida HCT -tablettien käytöstä, etenkin suurimmalla annoksella, on vähän kokemusta sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg.

Läkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)

lääkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska saatavilla oleva tieto tässä potilasryhmässä on rajoitettua.

Pediatriset potilaat

Imprida HCT:n käyttö ei ole tarkoituksenmukaista lapsipotilaille (alle 18-vuotiaille potilaille) essentiaalisessa hypertensiossa.

Antotapa

Imprida HCT voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kanssa aina samaan aikaan päivästä, mieluiten aamuisin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille sulfonamidin johdannaisille, dihydropyridiinijohdoksille tai apuaineille.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anuria ja dialyysihoito.
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Liiallista hypotensiota, ortostaattinen hypotensio mukaan lukien, havaittiin kohtalaista tai vaikeaa komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 1,7 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg), verrattuna 1,8 %:iin valsartaania/hydroklooritiatsidia (320 mg/25 mg) saaneista potilaista, 0,4 %:iin amlodipiinia/valsartaania (10 mg/320 mg) saaneista potilaista ja 0,2 %:iin hydroklooritiatsidia/amlodipiinia (25 mg/10 mg) saaneista potilaista.

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Imprida HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Imprida HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Jos Imprida HCT -hoidon aikana ilmenee voimakasta hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

Seerumin elektrolyyttimuutokset

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmistella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 320 mg:n valsartaaniannoksen ja 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumpitoisuuteen lähes tasapainottivat toistensa vaikutuksen monilla potilailla. Muilla potilailla jommankumman vaikutus saattoi olla hallitsevampi. Mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi tulee seerumin elektrolyytit määrittää asianmukaisin väliajoin.

Seerumin elektrolyytti-, ja etenkin kaliumarvot, on määritettävä säännöllisesti asianmukaisin väliajoin mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi erityisesti, jos potilaalla on muita riskitekijöitä, kuten munuaisten toiminnan heikkenemistä, hoito muilla lääkevalmisteilla tai hänellä on aiemmin esiintynyt elektrolyyttihäiriöitä.

Valsartaani

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

Hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia Imprida HCT -hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtasapaino on korjautuu ja on vakaa.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atsotemiaa kroonisesta munuaissairautta poteville. Kun Imprida HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien (mukaan lukien kalium) sekä kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien seurantaa. Imprida HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, anurasta kärsivien tai dialyysihoitoa saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Imprida HCT -annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastaville potilaille.

Munuaisvaltimoiden ahtauma

Tietoja Imprida HCT -valmisteen käytöstä potilailla, joilla on toisen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, ei ole saatavilla.

Munuaisensiirto

Toistaiseksi Imprida HCT -valmisteen turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta, kun taas amlodipiini metaboloituu voimakkaasti maksassa. Jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa ilman kolestaasia, suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg, joten Imprida HCT ei sovellu tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurinta Imprida HCT -annosta, 10 mg/320 mg/25 mg käytettäessä, koska näiden potilasryhmien hoidosta on vähän tietoa.

Aortta ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkkeitä käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa aortta- tai mitraalistennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -antagonisti, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä. Imprida HCT -tabletteja ei siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesterolin-, triglyseridin- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Imprida HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä. Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Imprida HCT vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Imprida HCT -hoito tulee keskeyttää, jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Imprida HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoon hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

Yleistä

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille angiotensiini II -antagonisteille. Hydroklooritiatsidin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergia tai astma.

Läkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Läkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska tässä potilasryhmässä saatavilla oleva tieto on vähäistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Imprida HCT -valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa selvittäviä varsinaisia tutkimuksia. Siksi tässä kohdassa esitetään yhteisvaikutustiedot vain yksittäisistä vaikuttavista aineista.

On kuitenkin tärkeää huomioida, että Imprida HCT saattaa voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani ja hydrokloori- tiatsidi	Litium	Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu samanaikaisessa käytössä ACE:n estäjien ja tiatsidien, kuten hydroklooritiatsidin, kanssa. Vaikka valsartaanin ja litiumin yhteiskäytöstä ei ole kokemuksia, yhdistelmää ei suositella. Jos yhdistelmä katsotaan tarpeelliseksi, seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).
Valsartaani	Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja	Jos kaliumarvoihin vaikuttava lääke katsotaan välttämättömäksi valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen tiheää seurantaa suositellaan.
Amlodipiini	<i>Greippi tai greippimehu</i>	Amlodipiinin antoa greippin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Amlodipiini	CYP3A4-estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri)	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.
	<i>CYP3A4-indusoijat</i> (antikonvulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni], rifampisiini, <i>Hypericum perforatum</i> [mäkikuisma])	CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

	<i>Simvastatiini</i>	Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.
	<i>Dantroleeni (infuusio)</i>	Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.
Valsartaani ja hydroklooritiatsidi	<i>Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) mukaan lukien selektiiviset syklo-oxygenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet</i>	Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Lisäksi Imprida HCT -tablettien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi suositellaan munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.
Valsartaani	<i>Sisäänottokuljettajaproteiini n (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät</i>	Ihmisen maksakudoksella tehty <i>in vitro</i> tutkimukset viittavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.
Hydroklooritiatsidi	<i>Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet</i>	Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.
	<i>Amantadiini</i>	Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
	<i>Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet</i>	Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi-tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.
	<i>Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)</i>	Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

– *Metformiini*

Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.

Sytotoksiset aineet

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaistestse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Digitalisglykosidit

Tiatsidihoidon hättävänä vaikutuksena voi esiintyä hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.

Jodipitoiset varjoaineet

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

Ioninvaihtajaresiinit

Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Kaliumin erittymistä virtsaan lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH), amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisyylihappojohdosten tai rytmihäiriölääkkeiden yhteiskäyttö voi voimistaa hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta. Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä amlodipiinin/valsartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa.

Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

<i>Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa</i>	Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.
<i>Kihtilääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)</i>	Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.
<i>Metyylidopa</i>	Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyylidopaa.
<i>Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)</i>	Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat kurarejohdosten vaikutusta.
<i>Muut verenpainetta alentavat lääkkeet</i>	Tiatsidit lisäävät muiden verenpainelääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyylidopan, beetasalpaajien, vasodilaattoreiden, kalsiumkanavan salpaajien, ACE:n estäjien, ATR-salpaajien ja suorien reniininestäjien [DRI]) verenpainetta alentavaa vaikutusta.
<i>Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)</i>	Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.
<i>D-vitamiini ja kalsiumsuolat</i>	Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemia (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Ei yhteisvaikutuksia

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani	Muut (simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi)	Valsartaanihoidossa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi. Osalla näistä lääkeaineista saattaa esiintyä yhteisvaikutuksia Imprida HCT -valmisteen hydroklooritiatsidiaineosan kanssa (ks. hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset).
Amlodipiini	<i>Muut</i>	Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Valsartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä.

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

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT –valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Yhdistelmän vaikuttavista aineista olevaan tietoon perustuen Imprida HCT:n käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Valsartaanin ja/tai amlodipiinin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Imprida HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Imprida HCT-hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Imprida HCT:lla ei ole suoritettu klinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m^2) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetty Imprida HCT -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu Imprida HCT -valmisteella tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ja sen erillisten aineosien, amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin, turvallisuustietoihin.

Imprida HCT -valmisteseen liittyvät tiedot

Imprida HCT -valmisteen turvallisuutta on arvioitu sen enimmäisannoksella 10 mg/320 mg/25 mg yhdessä kontrolloidussa lyhytkestoisessa (8 viikkoa) kliinisessä tutkimuksessa 2 271 potilaalla, joista 582 sai valsartaania yhdistelmänä amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kanssa. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Tässä aktiiviaiineella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutusten vuoksi Imprida HCT -hoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä olivat huimaus ja hypotensio (0,7 %).

Tässä 8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia kolmesta lääkeaineesta koostuvan hoidon yhteydessä verrattuna monoterapiaan tai kahdesta aineosasta koostuvaan hoitoon liittyviksi tiedettyihin haittavaikutuksiin.

8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa Imprida HCT -valmisteen käytön yhteydessä havaitut laboratoriotulosten muutokset olivat lieviä ja yhdenmukaisia monoterapiana käytettyjen lääkeaineiden farmakologisten mekanismien kanssa. Valsartaanin kuuluminen kolmesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmään lievensi hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta.

Seuraavat MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet koskevat Imprida HCT -valmistetta (amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi) sekä amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia yksinään.

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$; yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; harvinainen: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; hyvin harvinainen: $< 1/10\,000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA- elinluokitus- järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymis- tiheys			
		Imprida HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi, luuydinlama	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiiniarvojen ja hematokriitin pieneneminen	--	--	Tuntematon	--
	Hemolyyttinen anemia	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Neutropenia	--	--	Tuntematon	--
	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Harvinainen
	Aplastinen anemia	--	--	--	Tuntematon
Immuuni- järjestelmä	Yliherkkyys	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Hyvin harvinainen

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperkalsemia	Melko harvinainen	--	--	Harvinainen
	Hyperglykemia	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Hyperlipidemia	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hypokalemia	Yleinen	--	--	Hyvin yleinen
	Hypomagnesemia	--	--	--	Yleinen
	Hyponatremia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen	--	--	--	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	--	--	Harvinainen
	Unettomuus/unihäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--	
Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--	--
	Huimaus	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Asentohuimaus, rasisuimaus	Melko harvinainen	--	--	--
	Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Ekstrapyramidaali-oireyhtymä	--	Tuntematon	--	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Letargia	Melko harvinainen	--	--	--
	Parestesiat	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Perifeerinen neuropatia, neuropatia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	--	--
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	--	--
	Pyörtäminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Vapina	--	Melko harvinainen	--	--
Silmät	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	--	--	--	Tuntematon
	Näön heikkeneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen

Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	--	Melko harvinainen	--	--
	Vertigo	Melko harvinainen	--	Melko harvinainen	--
Sydän	Sydämentykytys	--	Yleinen	--	--
	Takykardia	Melko harvinainen	--	--	--
	Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--	--
	Hypotensio	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Laskimotulehdus, laskimotukkotulehdus	Melko harvinainen	--	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	--
	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Hengitysvaikeus, keuhkoedeema, pneumoniitti	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Nuha	--	Melko harvinainen	--	--
	Kurkun ärsytys	Melko harvinainen	--	--	--

Ruoansulatus- elimistö	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
	Hengityksen haju	Melko harvinainen	--	--	--
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--	--
	Ummetus	--	--	--	Harvinainen
	Ruokahalun väheneminen	--	--	--	Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Dyspepsia	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Mahatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Ienten liikakasvu	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	--	Yleinen
	Haimatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
	Maksa ja sappi				
	Maksaentsyymiarvojen, myös seerumin bilirubiinin, suureneminen	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen

Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	--	Melko harvinainen	--	
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihosta, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Erythema multiforme	--	Hyvin harvinainen	--	Tuntematon
	Eksanteema	--	Melko harvinainen	--	--
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Valoyliherkkyysoireet*	--	--	--	Harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Purppura	--	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Ihottuma	--	Melko harvinainen	Tuntematon	Yleinen
	Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--	--
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--	Yleinen
	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	--	--	--	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Nivelturvotus	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Lihashyökkäykset	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihassärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Raajojen kipu	Melko harvinainen	--	--	--

Munuaiset ja virtsatiet	Seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	Tuntematon	--
	Virtsaamishäiriöt		Melko harvinainen		
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--	--
	Tiheävirtsaus	Yleinen	Melko harvinainen		
	Munuaisten toimintahäiriö	--	--	--	Tuntematon
	Äkillinen munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	--	--	Tuntematon
	Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen	--	--	Tuntematon	Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
	Gynekomastia		Melko harvinainen	--	--
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelykyvyttömyys, kävelyn häiriöt	Melko harvinainen	--	--	--
	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Uupumus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	--
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Kuume	--	--	--	Tuntematon
Tutkimukset	Lipidipitoisuuden suureneminen		--		Hyvin yleinen
	Veren ureatyyppipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	
	Glukoosivirtsaisuus				Harvinainen
	Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon	--
	Painon nousu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--	--

* Ks. kohta 4.4 Valoyliherkkyys

4.9 Yliannostus

Oireet

Imprida HCT -valmisteen yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinin käytön yhteydessä on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, kuten kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmisteen aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista hoitoa mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erittyvän virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

Amlodipiini

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihien antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiini ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Valsartaani

Valsartaani ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajetta (hypokalemia, hypokloremia) sekä liiallisesta diureesista aiheutuvaa hypovolemiaa. Yliannoksen yleisimmät oireet ja merkit ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettyihin digitaalisglykosideihin tai tiettyihin sydämen rytmihäiriölääkkeisiin liittyviä rytmihäiriöitä.

Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -antagonistit (valsartaani) dihydropyridiinijohdannaisten yhdistelmävalmisteet (amlodipiini) ja tiatsididiureetit (hydroklooritiatsidi), ATC-koodi: C09DX01 valsartaani, amlodipiini ja hydroklooritiatsidi.

Imprida HCT -valmisteessa on yhdistettynä kolme verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien, valsartaani angiotensiini II -antagonistien ja hydroklooritiatsidi tiatsididiureettien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihipertensiivistä vaikutusta.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmistetta tutkittiin hypertensiivisillä potilailla kaksoissokkoutetussa, aktiiviaineella vertaillussa tutkimuksessa. Yhteensä 2 271 kohtalaista tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine oli 170/107 mmHg) sai hoitoa yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani 10 mg/320 mg tai hydroklooritiatsidi/amlodipiini 25 mg/10 mg. Potilaiden hoito aloitettiin tutkimuksen alussa heidän hoitoyhdistelmänsä pienemmillä annoksilla, ja annos titrattiin varsinaiseen hoitoannokseen viikkoon 2 mennessä.

Viikolla 8 todettiin systolisen/diastolisen verenpaineen alentuneen keskimäärin 39,7/24,7 mmHg Imprida HCT -hoidon yhteydessä, 32,0/19,7 mmHg yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 33,5/21,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Kolmesta lääkeaineesta koostuva yhdistelmähoito alensi diastolista ja systolista verenpainetta tilastollisesti tehokkaimmin verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon. Systolinen/diastolinen verenpaine aleni Imprida HCT -hoidon yhteydessä 7,6/5,0 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 6,2/3,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Verenpainetta alentava kokonaisteho saavutettiin, kun suurinta Imprida HCT -annosta oli käytetty kahden viikon ajan. Potilaista tilastollisesti suurempi osa sai verenpaineen hallintaan (< 140/90 mmHg) Imprida HCT -hoidolla (71 %) verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon (45-54 %) ($p < 0,0001$).

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

Amlodipiini

Imprida HCT -valmisteen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimestön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkitsevästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Valsartaani

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin antagonisti. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT1-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset.

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpainearvot saavutetaan 4-6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2-4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalisessa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalisessa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä Na^+ :n Cl^- :n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suurella määrällä) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Imprida HCT:n käytöstä essentiaaliseen verenpaineeseen kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa.. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Lineaarisuus

Amlodipiinilla, valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kun Imprida HCT -valmistetta annettiin normaaleille, terveille aikuisille suun kautta, amlodipiinin huippupitoisuus saavutettiin 6-8 tunnissa, valsartaanin huippupitoisuus 3 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 tunnissa. Imprida HCT -valmisteen sisältämän amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeus ja -laajuus ovat samat kuin silloin, jos lääkeaineet annetaan erillisinä.

Amlodipiini

Imeytyminen: Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64-80 %. Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Lääkeaineenvaihdunta: Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio: Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30-50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7-8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Valsartaani

Imeytyminen: Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa ($C_{\max}$) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen: Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94-97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

Lääkeaineenvaihdunta: Valsartaani ei metaboloidu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

Eliminaatio: Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen: Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ($t_{\max}$ noin 2 tuntia). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkin. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen: Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

Lääkeaineenvaihdunta: Hydroklooritiatsidi eliminoiduu lähinnä muuttumattomana yhdisteenä.

Eliminaatio: Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoiduu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Erikoisryhmät

Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Iäkkäillä systeeminen altistus valsartaanille on hieman suurentunut nuoriin verrattuna, mutta tällä ei ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Koska nuoret ja iäkkäät sietävät kolmesta lääkeaineesta koostuvan yhdistelmähoidon yhtä hyvin, normaaleja annostuksia suositellaan käytettäväksi (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

Lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat voivat siksi saada tavanomaisen aloitusannoksen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Imprida HCT-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoiminta tai anuria tai jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60 %. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Valsartaanikomponentin vuoksi Imprida HCT:n käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (katso kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amlodipiini/Valsartaani/Hydroklooritiatsidi

Amlodipiinilla, valsartaanilla, hydroklooritiatsidilla, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä, amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä sekä amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (Imprida HCT) useilla eläinlajeilla tehdyissä prekliinisissä turvallisuutta selvittävissä erilaisissa tutkimuksissa ei todettu viitteitä systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta, joka vaikuttaisi haitallisesti Imprida HCT -valmisteen kliiniseen käyttöön ihmisellä.

Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tutkittiin rotilla enintään 13 viikkoa kestäneissä prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa. Kuten osattiin odottaa, yhdistelmä aiheutti veren punasolumassan pienenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti ja retikulosyytit), seerumin ureapitoisuuden suurenemista, seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista, munuaisten jukstaglomerulaarista (JG) hyperplasiaa ja rotan rauhasmahan fokaalista eroosiota. Kaikki nämä muutokset korjautuivat 4 viikon toipumisjakson jälkeen, ja kaikkien niiden katsottiin olevan korostuneita farmakologisia vaikutuksia.

Yhdistelmän amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta ei tutkittu, koska näiden pitkään markkinoilla olleiden valmisteiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ollut viitteitä. Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin geenitoksisuus ja karsinogeenisuus on kuitenkin tutkittu erikseen, eikä tällaisia vaikutuksia ole havaittu.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva $[mg/m^2]$ enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m^2) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan $[mg/m^2]$ 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin samanlaisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeutisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 4000

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-läpipainopakkaukset. Yhdessä läpipainopakkauksessa on 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

280 tabletin monipakkaukset, joissa 20 kartonkipakkausta, joissa kussakin 14 tablettia.

Perforoidut PVC/PVDC-yksittäisannosläpipainopakkaukset sairaalakäyttöön:

Pakkauskoot: 56, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

280 tabletin monipakkaukset, joissa 4 kartonkipakkausta, joissa kussakin 70 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/569/025-036

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Ruskeankeltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VHL”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito korvaavana hoitona niillä aikuispotilailla, joiden verenpaine on jo hallinnassa amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin (HCT) yhdistelmällä, käytettynä joko yksittäin tai yhdistelmähoitona, johon on lisätty yksi yksittäinen valmiste.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelua Imprida HCT -annos on yksi tabletti vuorokaudessa, mieluiten aamuisin otettuna.

Ennen Imprida HCT -hoitoon siirtymistä potilaan verenpaineen tulisi olla hallinnassa valmisteen sisältämällä vaikuttavilla aineilla, kun niitä käytetään samanaikaisesti vakiintuneilla annoksilla. Imprida HCT -annoksen tulee perustua siirtymävaiheessa käytössä olleisiin vaikuttavien aineiden annoksiin.

Imprida HCT -valmisteen suurin suositeltu annos on 10 mg/320 mg/25 mg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Imprida HCT on vasta-aiheinenpotilaille, joilla on anuria (ks. kohta 4.3) ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Valmisteen sisältämän valsartaanin vuoksi Imprida HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia, joten Imprida HCT ei sovi tämän potilasryhmän hoitoon (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Imprida HCT -tablettien käytöstä, etenkin suurimmalla annoksella, on vähän kokemusta sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg.

Läkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)

lääkäten potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska saatavilla oleva tieto tässä potilasryhmässä on rajoitettua.

Pediatriset potilaat

Imprida HCT:n käyttö ei ole tarkoituksenmukaista lapsipotilaille (alle 18-vuotiaille potilaille) essentiaalisessa hypertensiossa.

Antotapa

Imprida HCT voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kanssa aina samaan aikaan päivästä, mieluiten aamuisin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille sulfonamidin johdannaisille, dihydropyridiinijohdoksille tai apuaineille.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anuria ja dialyysihoito.
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Liiallista hypotensiota, ortostaattinen hypotensio mukaan lukien, havaittiin kohtalaista tai vaikeaa komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 1,7 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg), verrattuna 1,8 %:iin valsartaania/hydroklooritiatsidia (320 mg/25 mg) saaneista potilaista, 0,4 %:iin amlodipiinia/valsartaania (10 mg/320 mg) saaneista potilaista ja 0,2 %:iin hydroklooritiatsidia/amlodipiinia (25 mg/10 mg) saaneista potilaista.

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Imprida HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Imprida HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Jos Imprida HCT -hoidon aikana ilmenee voimakasta hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

Seerumin elektrolyyttimuutokset

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmistella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 320 mg:n valsartaaniannoksen ja 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumpitoisuuteen lähes tasapainottivat toistensa vaikutuksen monilla potilailla. Muilla potilailla jommankumman vaikutus saattoi olla hallitsevampi. Mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi tulee seerumin elektrolyytit määrittää asianmukaisin väliajoin.

Seerumin elektrolyytti-, ja etenkin kaliumarvot, on määritettävä säännöllisesti asianmukaisin väliajoin mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi erityisesti, jos potilaalla on muita riskitekijöitä, kuten munuaisten toiminnan heikkenemistä, hoito muilla lääkevalmisteilla tai hänellä on aiemmin esiintynyt elektrolyyttihäiriöitä.

Valsartaani

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

Hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia Imprida HCT -hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtasapaino on korjautuu ja on vakaa.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atsotemiaa kroonisesta munuaissairautta poteville. Kun Imprida HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien (mukaan lukien kalium) sekä kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien seurantaa. Imprida HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, anurasta kärsivien tai dialyysihoitoa saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Imprida HCT -annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastaville potilaille.

Munuaisvaltimoiden ahtauma

Tietoja Imprida HCT -valmisteen käytöstä potilailla, joilla on toisen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, ei ole saatavilla.

Munuaisensiirto

Toistaiseksi Imprida HCT -valmisteen turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta, kun taas amlodipiini metaboloituu voimakkaasti maksassa. Jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa ilman kolestaasia, suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg, joten Imprida HCT ei sovellu tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurinta Imprida HCT -annosta, 10 mg/320 mg/25 mg käytettäessä, koska näiden potilasryhmien hoidosta on vähän tietoa.

Aortta ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkkeitä käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa aortta- tai mitraalistennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -antagonisti, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä. Imprida HCT -tabletteja ei siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesterolin-, triglyseridin- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Imprida HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä. Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Imprida HCT vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Imprida HCT -hoito tulee keskeyttää, jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Imprida HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoon hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

Yleistä

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille angiotensiini II -antagonisteille. Hydroklooritiatsidin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergia tai astma.

Läkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Läkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska tässä potilasryhmässä saatavilla oleva tieto on vähäistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Imprida HCT -valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa selvittäviä varsinaisia tutkimuksia. Siksi tässä kohdassa esitetään yhteisvaikutustiedot vain yksittäisistä vaikuttavista aineista.

On kuitenkin tärkeää huomioida, että Imprida HCT saattaa voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani ja hydrokloori- tiatsidi	Litium	Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu samanaikaisessa käytössä ACE:n estäjien ja tiatsidien, kuten hydroklooritiatsidin, kanssa. Vaikka valsartaanin ja litiumin yhteiskäytöstä ei ole kokemuksia, yhdistelmää ei suositella. Jos yhdistelmä katsotaan tarpeelliseksi, seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).
Valsartaani	Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja	Jos kaliumarvoihin vaikuttava lääke katsotaan välttämättömäksi valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen tiheää seurantaa suositellaan.
Amlodipiini	<i>Greippi tai greippimehu</i>	Amlodipiinin antoa greippin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Amlodipiini	CYP3A4-estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri)	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.
	<i>CYP3A4-indusoijat</i> (antikonvulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni], rifampisiini, <i>Hypericum perforatum</i> [mäkikuisma])	CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

	<i>Simvastatiini</i>	Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoittoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.
	<i>Dantroleeni (infuusio)</i>	Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.
Valsartaani ja hydroklooritiatsidi	<i>Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksygenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet</i>	Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Lisäksi Imprida HCT -tablettien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi suositellaan munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.
Valsartaani	<i>Sisäänottokuljettajaproteiini n (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät</i>	Ihmisen maksakudoksella tehty <i>in vitro</i> tutkimukset viittavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.
Hydroklooritiatsidi	<i>Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet</i>	Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.
	<i>Amantadiini</i>	Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
	<i>Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet</i>	Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi-tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.
	<i>Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)</i>	Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

– *Metformiini*

Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.

Sytotoksiset aineet

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaistesteistä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Digitalisglykosidit

Tiatsidihoidon hättävänä vaikutuksena voi esiintyä hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.

Jodipitoiset varjoaineet

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

Ioninvaihtajaresiinit

Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Kaliumin erittymistä virtsaan lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH), amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisyylihappojohdosten tai rytmihäiriölääkkeiden yhteiskäyttö voi voimistaa hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta. Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä amlodipiinin/valsartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa.

Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet

Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

<i>Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa</i>	Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.
<i>Kihtilääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)</i>	Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.
<i>Metyylidopa</i>	Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyylidopaa.
<i>Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)</i>	Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat kurarejohdosten vaikutusta.
<i>Muut verenpainetta alentavat lääkkeet</i>	Tiatsidit lisäävät muiden verenpainelääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyylidopan, beetasalpaajien, vasodilaattoreiden, kalsiumkanavan salpaajien, ACE:n estäjien, ATR-salpaajien ja suorien reniininestäjien [DRI]) verenpainetta alentavaa vaikutusta.
<i>Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)</i>	Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.
<i>D-vitamiini ja kalsiumsuolat</i>	Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemia (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Ei yhteisvaikutuksia

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani	Muut (simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi)	Valsartaanihoidossa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi. Osalla näistä lääkeaineista saattaa esiintyä yhteisvaikutuksia Imprida HCT -valmisteen hydroklooritiatsidiaineosan kanssa (ks. hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset).
Amlodipiini	<i>Muut</i>	Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Valsartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä.

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

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT –valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Yhdistelmän vaikuttavista aineista olevaan tietoon perustuen Imprida HCT:n käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Valsartaanin ja/tai amlodipiinin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Imprida HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Imprida HCT-hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Imprida HCT:lla ei ole suoritettu klinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m^2) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetty Imprida HCT -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu Imprida HCT -valmisteella tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ja sen erillisten aineosien, amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin, turvallisuustietoihin.

Imprida HCT -valmisteseen liittyvät tiedot

Imprida HCT -valmisteen turvallisuutta on arvioitu sen enimmäisannoksella 10 mg/320 mg/25 mg yhdessä kontrolloidussa lyhytkestoisessa (8 viikkoa) kliinisessä tutkimuksessa 2 271 potilaalla, joista 582 sai valsartaania yhdistelmänä amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kanssa. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Tässä aktiiviaiineella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutusten vuoksi Imprida HCT -hoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä olivat huimaus ja hypotensio (0,7 %).

Tässä 8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia kolmesta lääkeaineesta koostuvan hoidon yhteydessä verrattuna monoterapiaan tai kahdesta aineosasta koostuvaan hoitoon liittyviksi tiedettyihin haittavaikutuksiin.

8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa Imprida HCT -valmisteen käytön yhteydessä havaitut laboratoriotulosten muutokset olivat lieviä ja yhdenmukaisia monoterapiana käytettyjen lääkeaineiden farmakologisten mekanismien kanssa. Valsartaanin kuuluminen kolmesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmään lievensi hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta.

Seuraavat MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet koskevat Imprida HCT -valmistetta (amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi) sekä amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia yksinään.

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$; yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; harvinainen: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; hyvin harvinainen: $< 1/10\,000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA- elinluokitus- järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymis- tiheys			
		Imprida HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi, luuydinlama	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiiniarvojen ja hematokriitin pieneneminen	--	--	Tuntematon	--
	Hemolyyttinen anemia	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Neutropenia	--	--	Tuntematon	--
	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Harvinainen
	Aplastinen anemia	--	--	--	Tuntematon
Immuuni- järjestelmä	Yliherkkyys	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Hyvin harvinainen

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperkalsemia	Melko harvinainen	--	--	Harvinainen
	Hyperglykemia	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Hyperlipidemia	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hypokalemia	Yleinen	--	--	Hyvin yleinen
	Hypomagnesemia	--	--	--	Yleinen
	Hyponatremia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen	--	--	--	Harvinainen
Psykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	--	--	Harvinainen
	Unettomuus/unihäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--	
Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--	--
	Huimaus	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Asentohuimaus, rasisuimaus	Melko harvinainen	--	--	--
	Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Ekstrapyramidaali-oireyhtymä	--	Tuntematon	--	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Letargia	Melko harvinainen	--	--	--
	Parestesiat	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Perifeerinen neuropatia, neuropatia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	--	--
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	--	--
	Pyörtyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Vapina	--	Melko harvinainen	--	--
Silmät	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	--	--	--	Tuntematon
	Näön heikkeneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen

Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	--	Melko harvinainen	--	--
	Vertigo	Melko harvinainen	--	Melko harvinainen	--
Sydän	Sydämentykytys	--	Yleinen	--	--
	Takykardia	Melko harvinainen	--	--	--
	Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--	--
	Hypotensio	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Laskimotulehdus, laskimotukkotulehdus	Melko harvinainen	--	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	--
	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Hengitysvaikeus, keuhkoedeema, pneumoniitti	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Nuha	--	Melko harvinainen	--	--
	Kurkun ärsytys	Melko harvinainen	--	--	--

Ruoansulatus- elimistö	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
	Hengityksen haju	Melko harvinainen	--	--	--
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--	--
	Ummetus	--	--	--	Harvinainen
	Ruokahalun väheneminen	--	--	--	Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Dyspepsia	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Mahatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Ienten liikakasvu	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	--	Yleinen
	Haimatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
	Maksa ja sappi				
	Maksaentsyymiarvojen, myös seerumin bilirubiinin, suureneminen	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen

Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	--	Melko harvinainen	--	
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihosta, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Erythema multiforme	--	Hyvin harvinainen	--	Tuntematon
	Eksanteema	--	Melko harvinainen	--	--
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Valoyliherkkyyssreaktiot*	--	--	--	Harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Purppura	--	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Ihottuma	--	Melko harvinainen	Tuntematon	Yleinen
	Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--	--
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--	Yleinen
	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	--	--	--	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Nivelturvotus	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Lihashyökkäykset	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihassärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Raajojen kipu	Melko harvinainen	--	--	--

Munuaiset ja virtsatiet	Seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	Tuntematon	--
	Virtsaamishäiriöt		Melko harvinainen		
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--	--
	Tiheävirtsaus	Yleinen	Melko harvinainen		
	Munuaisten toimintahäiriö	--	--	--	Tuntematon
	Äkillinen munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	--	--	Tuntematon
	Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen	--	--	Tuntematon	Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
	Gynekomastia		Melko harvinainen	--	--
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelykyvyttömyys, kävelyn häiriöt	Melko harvinainen	--	--	--
	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Uupumus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	--
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Kuume	--	--	--	Tuntematon
Tutkimukset	Lipidipitoisuuden suureneminen		--		Hyvin yleinen
	Veren ureatyyppipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	
	Glukoosivirtsaisuus				Harvinainen
	Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon	--
	Painon nousu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--	--

* Ks. kohta 4.4 Valoyliherkkyys

4.9 Yliannostus

Oireet

Imprida HCT -valmisteen yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinin käytön yhteydessä on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, kuten kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmisteen aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista hoitoa mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erittyvän virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

Amlodipiini

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihien antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiini ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Valsartaani

Valsartaani ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajetta (hypokalemia, hypokloremia) sekä liiallisesta diureesista aiheutuvaa hypovolemiaa. Yliannoksen yleisimmät oireet ja merkit ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettyihin digitaalisglykosideihin tai tiettyihin sydämen rytmihäiriölääkkeisiin liittyviä rytmihäiriöitä.

Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -antagonistit (valsartaani) dihydropyridiinijohdannaisten yhdistelmävalmisteet (amlodipiini) ja tiatsididiureetit (hydroklooritiatsidi), ATC-koodi: C09DX01 valsartaani, amlodipiini ja hydroklooritiatsidi.

Imprida HCT -valmisteessa on yhdistettynä kolme verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien, valsartaani angiotensiini II -antagonistien ja hydroklooritiatsidi tiatsididiureettien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihipertensiivistä vaikutusta.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmistetta tutkittiin hypertensiivisillä potilailla kaksoissokkoutetussa, aktiiviaineella vertaillussa tutkimuksessa. Yhteensä 2 271 kohtalaista tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine oli 170/107 mmHg) sai hoitoa yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani 10 mg/320 mg tai hydroklooritiatsidi/amlodipiini 25 mg/10 mg. Potilaiden hoito aloitettiin tutkimuksen alussa heidän hoitoyhdistelmänsä pienemmillä annoksilla, ja annos titrattiin varsinaiseen hoitoannokseen viikkoon 2 mennessä.

Viikolla 8 todettiin systolisen/diastolisen verenpaineen alentuneen keskimäärin 39,7/24,7 mmHg Imprida HCT -hoidon yhteydessä, 32,0/19,7 mmHg yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 33,5/21,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Kolmesta lääkeaineesta koostuva yhdistelmähoito alensi diastolista ja systolista verenpainetta tilastollisesti tehokkaimmin verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon. Systolinen/diastolinen verenpaine aleni Imprida HCT -hoidon yhteydessä 7,6/5,0 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 6,2/3,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Verenpainetta alentava kokonaisteho saavutettiin, kun suurinta Imprida HCT -annosta oli käytetty kahden viikon ajan. Potilaista tilastollisesti suurempi osa sai verenpaineen hallintaan (< 140/90 mmHg) Imprida HCT -hoidolla (71 %) verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon (45-54 %) ($p < 0,0001$).

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

Amlodipiini

Imprida HCT -valmisteen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimestön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkitsevästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Valsartaani

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin antagonisti. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT1-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset.

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpainearvot saavutetaan 4-6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2-4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalisessa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalisessa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä Na^+ :n Cl^- :n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suurella määrällä) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Imprida HCT:n käytöstä essentiaaliseen verenpaineeseen kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa.. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Lineaarisuus

Amlodipiinilla, valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kun Imprida HCT -valmistetta annettiin normaaleille, terveille aikuisille suun kautta, amlodipiinin huippupitoisuus saavutettiin 6-8 tunnissa, valsartaanin huippupitoisuus 3 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 tunnissa. Imprida HCT -valmisteen sisältämän amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeus ja -laajuus ovat samat kuin silloin, jos lääkeaineet annetaan erillisinä.

Amlodipiini

Imeytyminen: Suun kautta otettujen terapeuttien amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64-80 %. Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Lääkeaineenvaihdunta: Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio: Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30-50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7-8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Valsartaani

Imeytyminen: Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa (C_{max}) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen: Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94-97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

Lääkeaineenvaihdunta: Valsartaani ei metaboloidu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

Eliminaatio: Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen: Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ($t_{\max}$ noin 2 tuntia). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkin. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen: Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

Lääkeaineenvaihdunta: Hydroklooritiatsidi eliminoiduu lähinnä muuttumattomana yhdisteenä.

Eliminaatio: Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoiduu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Erikoisryhmät

Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Iäkkäillä systeeminen altistus valsartaanille on hieman suurentunut nuoriin verrattuna, mutta tällä ei ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Koska nuoret ja iäkkäät sietävät kolmesta lääkeaineesta koostuvan yhdistelmähoidon yhtä hyvin, normaaleja annostuksia suositellaan käytettäväksi (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

Lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat voivat siksi saada tavanomaisen aloitusannoksen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Imprida HCT-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoiminta tai anuria tai jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60 %. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Valsartaanikomponentin vuoksi Imprida HCT:n käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (katso kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amlodipiini/Valsartaani/Hydroklooritiatsidi

Amlodipiinilla, valsartaanilla, hydroklooritiatsidilla, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä, amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä sekä amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (Imprida HCT) useilla eläinlajeilla tehdyissä prekliinisissä turvallisuutta selvittävissä erilaisissa tutkimuksissa ei todettu viitteitä systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta, joka vaikuttaisi haitallisesti Imprida HCT -valmisteen kliiniseen käyttöön ihmisellä.

Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tutkittiin rotilla enintään 13 viikkoa kestäneissä prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa. Kuten osattiin odottaa, yhdistelmä aiheutti veren punasolumassan pienenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti ja retikulosyytit), seerumin ureapitoisuuden suurenemista, seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista, munuaisten jukstaglomerulaarista (JG) hyperplasiaa ja rotan rauhasmahan fokaalista eroosiota. Kaikki nämä muutokset korjautuivat 4 viikon toipumisjakson jälkeen, ja kaikkien niiden katsottiin olevan korostuneita farmakologisia vaikutuksia.

Yhdistelmän amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta ei tutkittu, koska näiden pitkään markkinoilla olleiden valmisteiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ollut viitteitä. Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin geenitoksisuus ja karsinogeenisuus on kuitenkin tutkittu erikseen, eikä tällaisia vaikutuksia ole havaittu.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva $[mg/m^2]$ enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m^2) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan $[mg/m^2]$ 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin samanlaisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 4000

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-läpipainopakkaukset. Yhdessä läpipainopakkauksessa on 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

280 tabletin monipakkaukset, joissa 20 kartonkipakkausta, joissa kussakin 14 tablettia.

Perforoidut PVC/PVDC-yksittäisannosläpipainopakkaukset sairaalakäyttöön:

Pakkauskoot: 56, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

280 tabletin monipakkaukset, joissa 4 kartonkipakkausta, joissa kussakin 70 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/037-048

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Ruskeankeltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VFL”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito korvaavana hoitona niillä aikuispotilailla, joiden verenpaine on jo hallinnassa amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin (HCT) yhdistelmällä, käytettynä joko yksittäin tai yhdistelmähoitona, johon on lisätty yksi yksittäinen valmiste.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut Imprida HCT -annos on yksi tabletti vuorokaudessa, mieluiten aamuisin otettuna.

Ennen Imprida HCT -hoitoon siirtymistä potilaan verenpaineen tulisi olla hallinnassa valmisteiden sisältämällä vaikuttavilla aineilla, kun niitä käytetään samanaikaisesti vakiintuneilla annoksilla. Imprida HCT -annoksen tulee perustua siirtymävaiheessa käytössä olleisiin vaikuttavien aineiden annoksiin.

Imprida HCT -valmisteen suurin suositeltu annos on 10 mg/320 mg/25 mg.

E erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Imprida HCT on vasta-aiheinenpotilaille, joilla on anuria (ks. kohta 4.3) ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Valmisteen sisältämän valsartaanin vuoksi Imprida HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia, joten Imprida HCT ei sovi tämän potilasryhmän hoitoon (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Imprida HCT -tablettien käytöstä, etenkin suurimmalla annoksella, on vähän kokemusta sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg.

Ikäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Ikäkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska saatavilla oleva tieto tässä potilasryhmässä on rajoitettua.

Pediatriset potilaat

Imprida HCT:n käyttö ei ole tarkoituksenmukaista lapsipotilaille (alle 18-vuotiaille potilaille) essentiaalisessa hypertensiossa.

Antotapa

Imprida HCT voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kanssa aina samaan aikaan päivästä, mieluiten aamuisin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille sulfonamidin johdannaisille, dihydropyridiinijohdoksille tai apuaineille.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anuria ja dialyysihoito.
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Liiallista hypotensiota, ortostaattinen hypotensio mukaan lukien, havaittiin kohtalaista tai vaikeaa komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 1,7 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg), verrattuna 1,8 %:iin valsartaania/hydroklooritiatsidia (320 mg/25 mg) saaneista potilaista, 0,4 %:iin amlodipiinia/valsartaania (10 mg/320 mg) saaneista potilaista ja 0,2 %:iin hydroklooritiatsidia/amlodipiinia (25 mg/10 mg) saaneista potilaista.

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Imprida HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Imprida HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Jos Imprida HCT -hoidon aikana ilmenee voimakasta hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

Seerumin elektrolyyttimuutokset

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmistella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 320 mg:n valsartaaniannoksen ja 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumpitoisuuteen lähes tasapainottivat toistensa vaikutuksen monilla potilailla. Muilla potilailla jommankumman vaikutus saattoi olla hallitsevampi. Mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi tulee seerumin elektrolyytit määrittää asianmukaisin väliajoin.

Seerumin elektrolyytti-, ja etenkin kaliumarvot, on määritettävä säännöllisesti asianmukaisin väliajoin mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi erityisesti, jos potilaalla on muita riskitekijöitä, kuten munuaisten toiminnan heikkenemistä, hoito muilla lääkevalmisteilla tai hänellä on aiemmin esiintynyt elektrolyyttihäiriöitä.

Valsartaani

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

Hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia Imprida HCT -hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtasapaino on korjautuu ja on vakaa.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atsotemiaa kroonisesta munuaissairautta poteville. Kun Imprida HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien (mukaan lukien kalium) sekä kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien seurantaa. Imprida HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, anuriasta kärsivien tai dialyysihoitoa saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Imprida HCT -annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastaville potilaille.

Munuaisvaltimoiden ahtauma

Tietoja Imprida HCT -valmisteen käytöstä potilailla, joilla on toisen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, ei ole saatavilla.

Munuaisensiirto

Toistaiseksi Imprida HCT -valmisteen turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta, kun taas amlodipiini metaboloituu voimakkaasti maksassa. Jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa ilman kolestaasia, suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg, joten Imprida HCT ei sovellu tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurinta Imprida HCT -annosta, 10 mg/320 mg/25 mg käytettäessä, koska näiden potilasryhmien hoidosta on vähän tietoa.

Aortta ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkkeitä käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa aortta- tai mitraalistennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -antagonisti, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä. Imprida HCT -tabletteja ei siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesterolin-, triglyseridin- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Imprida HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä. Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Imprida HCT vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Imprida HCT -hoito tulee keskeyttää, jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Imprida HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoon hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

Yleistä

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille angiotensiini II -antagonisteille. Hydroklooritiatsidin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergia tai astma.

Läkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Läkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Imprida HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska tässä potilasryhmässä saatavilla oleva tieto on vähäistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Imprida HCT -valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa selvittäviä varsinaisia tutkimuksia. Siksi tässä kohdassa esitetään yhteisvaikutustiedot vain yksittäisistä vaikuttavista aineista.

On kuitenkin tärkeää huomioida, että Imprida HCT saattaa voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani ja hydrokloori- tiatsidi	Litium	Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu samanaikaisessa käytössä ACE:n estäjien ja tiatsidien, kuten hydroklooritiatsidin, kanssa. Vaikka valsartaanin ja litiumin yhteiskäytöstä ei ole kokemuksia, yhdistelmää ei suositella. Jos yhdistelmä katsotaan tarpeelliseksi, seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).
Valsartaani	Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja	Jos kaliumarvoihin vaikuttava lääke katsotaan välttämättömäksi valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen tiheää seurantaa suositellaan.
Amlodipiini	<i>Greippi tai greippimehu</i>	Amlodipiinin antoa greippin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Amlodipiini	CYP3A4-estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri)	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiinien estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.
	<i>CYP3A4-indusoijat</i> (antikonvulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni], rifampisiini, <i>Hypericum perforatum</i> [mäkikuisma])	CYP3A4:n induktoreiden vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä amlodipiinia yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa.

	<i>Simvastatiini</i>	Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.
	<i>Dantroleeni (infuusio)</i>	Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.
Valsartaani ja hydroklooritiatsidi	<i>Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet</i>	Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Lisäksi Imprida HCT -tablettien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi suositellaan munuaistoiminnan seurantaa hoidon alussa samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.
Hydroklooritiatsidi	<i>Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet</i>	Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.
	<i>Amantadiini</i>	Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.
	<i>Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet</i>	Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi-tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.
	<i>Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet) – Metformiini</i>	Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.
	<i>Beetasalpaajat ja diatsoksidi</i>	Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

<i>Siklosporiini</i>	Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.
<i>Sytotoksiset aineet</i>	Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaistesteistä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.
<i>Digitalisglykosidit</i>	Tiatsidihoidon haittavaikutuksena voi esiintyä hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.
<i>Jodipitoiset varjoaineet</i>	Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.
<i>Ioninvaihtajaresiinit</i>	Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.
<i>Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet</i>	Kaliumin erittymistä virtsaan lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH), amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisyylihappojohdosten tai rytmihäiriölääkkeiden yhteiskäyttö voi voimistaa hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta. Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä amlodipiinin/valsartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa.
<i>Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet</i>	Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
<i>Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkeiden takykardiaa</i>	Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkeiden takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.
<i>Kihti­lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)</i>	Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.
<i>Metyylidopa</i>	Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiamia potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyylidopaa.

<i>Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)</i>	Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat kurarejohdosten vaikutusta.
<i>Muut verenpainetta alentavat lääkkeet</i>	Tiatsidit lisäävät muiden verenpainelääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyylidopan, beetasalpaajien, vasodilaattoreiden, kalsiumkanavan salpaajien, ACE:n estäjien, ATR-salpaajien ja suorien reniininestäjien [DRI]) verenpainetta alentavaa vaikutusta
<i>Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)</i>	Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.
<i>D-vitamiini ja kalsiumsuolat</i>	Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

Ei yhteisvaikutuksia

Imprida HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani	Muut (simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi)	Valsartaanihoidossa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi. Osalla näistä lääkeaineista saattaa esiintyä yhteisvaikutuksia Imprida HCT -valmisteen hydroklooritiatsidiaineosan kanssa (ks. hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset).
Amlodipiini	<i>Muut</i>	Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Valsartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä.

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

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT –valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Yhdistelmän vaikuttavista aineista olevaan tietoon perustuen Imprida HCT:n käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Valsartaanin ja/tai amlodipiinin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Imprida HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Imprida HCT-hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Imprida HCT:lla ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m^2) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetty Imprida HCT -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu Imprida HCT -valmisteella tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ja sen erillisten aineosien, amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin, turvallisuustietoihin.

Imprida HCT -valmisteseen liittyvät tiedot

Imprida HCT -valmisteen turvallisuutta on arvioitu sen enimmäisannoksella 10 mg/320 mg/25 mg yhdessä kontrolloidussa lyhytkestoisessa (8 viikkoa) kliinisessä tutkimuksessa 2 271 potilaalla, joista 582 sai valsartaania yhdistelmänä amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kanssa. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Tässä aktiiviaineella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutusten vuoksi Imprida HCT -hoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä olivat huimaus ja hypotensio (0,7 %).

Tässä 8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia kolmesta lääkeaineesta koostuvan hoidon yhteydessä verrattuna monoterapiaan tai kahdesta aineosasta koostuvaan hoitoon liittyviksi tiedettyihin haittavaikutuksiin.

8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa Imprida HCT –valmisteen käytön yhteydessä havaitut laboratoriotulosten muutokset olivat lieviä ja yhdenmukaisia monoterapiana käytettyjen lääkeaineiden farmakologisten mekanismien kanssa. Valsartaanin kuuluminen kolmesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmään lievensi hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta.

Seuraavat MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet koskevat Imprida HCT -valmistetta (amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi) sekä amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia yksinään.

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$; yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; harvinainen: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; hyvin harvinainen: $< 1/10\,000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinluokitus-järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys			
		Imprida HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi, luuydinlama	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiiniarvojen ja hematokriitin pieneneminen	--	--	Tuntematon	--
	Hemolyytinen anemia	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Neutropenia	--	--	Tuntematon	--
	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Harvinainen
	Aplastinen anemia	--	--	--	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperkalsemia	Melko harvinainen	--	--	Harvinainen
	Hyperglykemia	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Hyperlipidemia	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hypokalemia	Yleinen	--	--	Hyvin yleinen
	Hypomagnesemia	--	--	--	Yleinen
	Hyponatremia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen	--	--	--	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	--	--	Harvinainen
	Unettomuus/unihäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--	

Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--	--
	Huimaus	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Asentohuimaus, rasisuimaus	Melko harvinainen	--	--	--
	Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Ekstrapyramidaali-oireyhtymä	--	Tuntematon	--	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Letargia	Melko harvinainen	--	--	--
	Parestesiat	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Perifeerinen neuropatia, neuropatia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	--	--
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	--	--
	Pyörtyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Vapina	--	Melko harvinainen	--	--
Silmät	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	--	--	--	Tuntematon
	Näön heikkeneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	--	Melko harvinainen	--	--
	Vertigo	Melko harvinainen	--	Melko harvinainen	--
Sydän	Sydämentykytys	--	Yleinen	--	--
	Takykardia	Melko harvinainen	--	--	--
	Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--	--
	Hypotensio	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Laskimotulehdus, laskimotukkotulehdus	Melko harvinainen	--	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	--
	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Hengitysvaikeus, keuhkoedeema, pneumoniitti	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Nuha	--	Melko harvinainen	--	--
	Kurkun ärsytys	Melko harvinainen	--	--	--
Ruoansulatuselimistö	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
	Hengityksen haju	Melko harvinainen	--	--	--
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--	--
	Ummetus	--	--	--	Harvinainen
	Ruokahalun väheneminen	--	--	--	Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Dyspepsia	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Mahatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Ienten liikakasvu	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	--	Yleinen
	Haimatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen, myös seerumin bilirubiinin, suureneminen	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen

Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	--	Melko harvinainen	--	
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihosta, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Erythema multiforme	--	Hyvin harvinainen	--	Tuntematon
	Eksanteema	--	Melko harvinainen	--	--
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Valoyliherkkyysoireet*	--	--	--	Harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Purppura	--	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Ihottuma	--	Melko harvinainen	Tuntematon	Yleinen
	Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--	--
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--	Yleinen
	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	--	--	--	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Nivelturvotus	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Lihashyökkäykset	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihassärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Raajojen kipu	Melko harvinainen	--	--	--

Munuaiset ja virtsatiet	Seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	Tuntematon	--
	Virtsaamishäiriöt		Melko harvinainen		
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--	--
	Tiheävirtsaus	Yleinen	Melko harvinainen		
	Munuaisten toimintahäiriö	--	--	--	Tuntematon
	Äkillinen munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	--	--	Tuntematon
	Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen	--	--	Tuntematon	Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
	Gynekomastia		Melko harvinainen	--	--
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelykyvyttömyys, kävelyn häiriöt	Melko harvinainen	--	--	--
	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Uupumus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	--
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Kuume	--	--	--	Tuntematon
Tutkimukset	Lipidipitoisuuden suureneminen		--		Hyvin yleinen
	Veren ureatyyppipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	
	Glukoosivirtsaisuus				Harvinainen
	Seerumin kaliumpitoisuuden pieneneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon	--
	Painon nousu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--	--

* Ks. kohta 4.4 Valoyliherkkyys

4.9 Yliannostus

Oireet

Imprida HCT -valmisteen yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinin käytön yhteydessä on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, kuten kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmisteen aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista hoitoa mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erittyvän virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

Amlodipiini

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihien antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiini ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Valsartaani

Valsartaani ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajetta (hypokalemia, hypokloremia) sekä liiallisesta diureesista aiheutuvaa hypovolemiaa. Yliannoksen yleisimmät oireet ja merkit ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettyihin digitaalisglykosideihin tai tiettyihin sydämen rytmihäiriölääkkeisiin liittyviä rytmihäiriöitä.

Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -antagonistit (valsartaani) dihydropyridiinijohdannaisten yhdistelmävalmisteet (amlodipiini) ja tiatsididiureetit (hydroklooritiatsidi), ATC-koodi: C09DX01 valsartaani, amlodipiini ja hydroklooritiatsidi.

Imprida HCT -valmisteessa on yhdistettynä kolme verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien, valsartaani angiotensiini II -antagonistien ja hydroklooritiatsidi tiatsididiureettien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihipertensiivistä vaikutusta.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Imprida HCT -valmistetta tutkittiin hypertensiivisillä potilailla kaksoissokkoutetussa, aktiiviaineella vertaillussa tutkimuksessa. Yhteensä 2 271 kohtalaista tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavaa potilasta (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine oli 170/107 mmHg) sai hoitoa yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani 10 mg/320 mg tai hydroklooritiatsidi/amlodipiini 25 mg/10 mg. Potilaiden hoito aloitettiin tutkimuksen alussa heidän hoitoyhdistelmänsä pienemmillä annoksilla, ja annos titrattiin varsinaiseen hoitoannokseen viikkoon 2 mennessä.

Viikolla 8 todettiin systolisen/diastolisen verenpaineen alentuneen keskimäärin 39,7/24,7 mmHg Imprida HCT -hoidon yhteydessä, 32,0/19,7 mmHg yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 33,5/21,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Kolmesta lääkeaineesta koostuva yhdistelmähoito alensi diastolista ja systolista verenpainetta tilastollisesti tehokkaimmin verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon. Systolinen/diastolinen verenpaine aleni Imprida HCT -hoidon yhteydessä 7,6/5,0 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 6,2/3,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Verenpainetta alentava kokonaisteho saavutettiin, kun suurinta Imprida HCT -annosta oli käytetty kahden viikon ajan. Potilaista tilastollisesti suurempi osa sai verenpaineen hallintaan (< 140/90 mmHg) Imprida HCT -hoidolla (71 %) verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon (45-54 %) ($p < 0,0001$).

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

Amlodipiini

Imprida HCT -valmisteen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimestön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkitsevästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Valsartaani

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin antagonisti. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT1-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset.

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpainearvot saavutetaan 4-6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2-4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalisessa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalisessa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä Na^+ :n Cl^- :n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla Cl^- -sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suurella määrällä) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Imprida HCT:n käytöstä essentiaaliseen verenpaineeseen kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa.. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Lineaarisuus

Amlodipiinilla, valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kun Imprida HCT -valmistetta annettiin normaaleille, terveille aikuisille suun kautta, amlodipiinin huippupitoisuus saavutettiin 6-8 tunnissa, valsartaanin huippupitoisuus 3 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 tunnissa. Imprida HCT -valmisteen sisältämän amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeus ja -laajuus ovat samat kuin silloin, jos lääkeaineet annetaan erillisinä.

Amlodipiini

Imeytyminen: Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64-80 %. Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Lääkeaineenvaihdunta: Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio: Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30-50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7-8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Valsartaani

Imeytyminen: Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa ($C_{\max}$) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen: Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94-97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

Lääkeaineenvaihdunta: Valsartaani ei metaboloidu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

Eliminaatio: Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen: Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ($t_{\max}$ noin 2 tuntia). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkin. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen: Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

Lääkeaineenvaihdunta: Hydroklooritiatsidi eliminoiduu lähinnä muuttumattomana yhdisteenä.

Eliminaatio: Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoiduu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Erikoisryhmät

Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Iäkkäillä systeeminen altistus valsartaanille on hieman suurentunut nuoriin verrattuna, mutta tällä ei ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Koska nuoret ja iäkkäät sietävät kolmesta lääkeaineesta koostuvan yhdistelmähoidon yhtä hyvin, normaaleja annostuksia suositellaan käytettäväksi (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

Lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat voivat siksi saada tavanomaisen aloitusannoksen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Imprida HCT-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoiminta tai anuria tai jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60 %. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Valsartaanikomponentin vuoksi Imprida HCT:n käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (katso kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amlodipiini/Valsartaani/Hydroklooritiatsidi

Amlodipiinilla, valsartaanilla, hydroklooritiatsidilla, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä, amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä sekä amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (Imprida HCT) useilla eläinlajeilla tehdyissä prekliinisissä turvallisuutta selvittävissä erilaisissa tutkimuksissa ei todettu viitteitä systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta, joka vaikuttaisi haitallisesti Imprida HCT -valmisteen kliiniseen käyttöön ihmisellä.

Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tutkittiin rotilla enintään 13 viikkoa kestäneissä prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa. Kuten osattiin odottaa, yhdistelmä aiheutti veren punasolumassan pienenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti ja retikulosyytit), seerumin ureapitoisuuden suurenemista, seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista, munuaisten jukstaglomerulaarista (JG) hyperplasiaa ja rotan rauhasmahan fokaalista eroosiota. Kaikki nämä muutokset korjautuivat 4 viikon toipumisjakson jälkeen, ja kaikkien niiden katsottiin olevan korostuneita farmakologisia vaikutuksia.

Yhdistelmän amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta ei tutkittu, koska näiden pitkään markkinoilla olleiden valmisteiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ollut viitteitä. Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin geenitoksisuus ja karsinogeenisuus on kuitenkin tutkittu erikseen, eikä tällaisia vaikutuksia ole havaittu.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva $[mg/m^2]$ enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m^2) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan $[mg/m^2]$ 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut plasman ureapitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin samanlaisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan ja aiheuttivat urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemista.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 4000

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-läpipainopakkaukset. Yhdessä läpipainopakkauksessa on 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

280 tabletin monipakkaukset, joissa 20 kartonkipakkausta, joissa kussakin 14 tablettia.

Perforoidut PVC/PVDC-yksittäisannosläpipainopakkaukset sairaalakäyttöön:

Pakkauskoot: 56, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

280 tabletin monipakkaukset, joissa 4 kartonkipakkausta, joissa kussakin 70 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/049-060

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntiluvan modulissa 1.8.1. kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin valmiste on markkinoilla.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
280 kalvopäällysteistä tablettia
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/001	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/002	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/003	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/004	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/005	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/006	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/007	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/008	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/570/009	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/570/010	280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.
70 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta, joka koostuu neljästä 70 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/012	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/570/011	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

280 kalvopäällysteistä tablettia

Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

Muodostaa neljästä 70 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/012	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/570/011	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
280 kalvopäällysteistä tablettia
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/013	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/014	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/015	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/016	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/017	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/018	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/019	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/020	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/570/021	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/570/022	280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti(yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.
70 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta, joka koostuu neljästä 70 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/024	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/570/023	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

280 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
Muodostaa neljästä 70 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/024	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/570/023	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
280 kalvopäällysteistä tablettia
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/025	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/026	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/027	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/028	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/029	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/030	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/031	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/032	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/570/033	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/570/034	280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettiä
Osa monipakkausta, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.
70 kalvopäällysteistä tablettiä
Osa monipakkausta, joka koostuu neljästä 70 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/036	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/570/035	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

280 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
Muodostaa neljästä 70 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/036	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/570/035	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
280 kalvopäällysteistä tablettia
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/037	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/038	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/039	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/040	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/041	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/042	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/043	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/044	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/570/045	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/570/046	280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.
70 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta, joka koostuu neljästä 70 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/048	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/570/047	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

280 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
Muodostaa neljästä 70 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/048	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/570/047	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
280 kalvopäällysteistä tablettia
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/049	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/050	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/051	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/052	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/053	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/054	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/055	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/570/056	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/570/057	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/570/058	280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta, joka koostuu kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta.
70 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta, joka koostuu neljästä 70 tabletin pakkauksesta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/060	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/570/059	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

280 kalvopäällysteistä tablettia
Muodostaa kahdestakymmenestä 14 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.
Muodostaa neljästä 70 tabletin pakkauksesta koostuvan monipakkauksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/570/060	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/570/059	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Imprida HCT on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Imprida HCT -tabletteja
3. Miten Imprida HCT -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imprida HCT -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IMPRIDA HCT ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Imprida HCT -tabletit sisältävät kolmea lääkeainetta, jotka ovat amlodipiini, valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Kaikki nämä auttavat laskemaan korkeaa verenpainetta.

- Amlodipiini kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”kalsiuminestäjiksi”. Amlodipiini estää kalsiumin siirtymisen verisuonen seinämään ja estää siten verisuonten supistumisen.
- Valsartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”angiotensiini II -reseptorien salpaajiksi”. Keho tuottaa angiotensiini II:ta, joka supistaa verisuonia ja nostaa siten verenpainetta. Valsartaani estää angiotensiini II:n toiminnan.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään (tunnetaan myös ”nesteeno- poistolääkkeinä”). Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten osaltaan verenpainetta.

Yllä mainittu tarkoittaa sitä, että kaikki nämä kolme lääkeainetta estävät verisuonten supistumista, minkä vuoksi verisuonet laajenevat ja verenpaine laskee.

Imprida HCT -tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon aikuisilla potilailla, jotka käyttävät jo ennestään amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia ja jotka voivat hyötyä yhden, kaikkia näitä kolmea lääkeainetta sisältävän, tabletin ottamisesta.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT IMPRIDA HCT -TABLETTEJA

Älä ota Imprida HCT -tabletteja

- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Imprida HCT -tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos olet **allerginen** (yliherkkä) amlodipiinille, valsartaanille, hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdannaisille (keuhkojen tai virtsateiden infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai Imprida HCT -tablettien jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6, ”Mitä Imprida HCT sisältää”).
Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Imprida HCT -tabletteja ja keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- jos sinulla on maksasairaus, vaurioituneet maksan pienet sappitiehyet (sappikirroosi) aiheuttaen sappinesteen kertymistä maksaan (kolestaasi).
- jos sinulla on **vakavia** munuaisvaivoja tai jos saat dialyysihoitoa.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kalium- tai natriumarvot ovat liian matalat hoidosta huolimatta.
- jos veresi kalsiumarvot ovat liian korkeat hoidosta huolimatta.
- jos sinulla on kihti (virtsahappokiteitä nivelissä).

Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, älä käytä Imprida HCT -tabletteja ja keskustele lääkärisi kanssa.

Ole erityisen varovainen Imprida HCT -tablettien suhteen

- jos veresi kalium- tai magnesiumarvot ovat matalat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten lihaskouristukset, poikkeava sydämen rytmi kanssa).
- jos veresi natriumarvo on matala (yhdessä tai ilman oireiden, kuten väsymys, sekavuus, lihasten nykiminen, kouristukset kanssa).
- jos veresi kalsiumarvot ovat korkeat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu, tiheästi toistuva virtsaaminen, jano, lihaskouristukset, lihasten nykiminen kanssa).
- jos käytät lääkkeitä tai aineita, jotka suurentavat veressä olevan kaliumin määrää. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini. Veren kaliumarvojen tarkistaminen säännöllisin väliajoin saattaa olla välttämätöntä.
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, olet saanut munuaissiirteen tai sinulle on kerrottu, että munuaisvaltimosi ovat ahtautuneet.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa tai sepelvaltimotauti, etenkin jos käytät suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on sydämläpän ahtauma ("aortta- tai mitraaliläppästennoosi"), tai että sydänlihas on epänormaalin paksu ("hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia").
- jos sairastat aldosteronismia. Aldosteronismi on sairaus, jossa lisämunuaiset tuottavat liikaa aldosteroni -nimistä hormonia. Jos tämä koskee sinua, Imprida HCT -tablettien käyttöä ei suositella.
- jos sairastat systeeminen lupus erythematosus -nimistä sairautta (kutsutaan myös nimillä "lupus" tai "SLE-tauti").
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesterolin tai triglyseridiarvot ovat korkeat.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos sinulla on ollut allerginen reaktio muille verenpainelääkkeille tai nesteenoitollisille (eli diureeteille) etenkin, jos sairastat astmaa ja allergiaa.
- jos olet voinut pahoin (oksentelu tai ripuli).
- jos sinulla on huimausta ja/tai pyörryt Imprida HCT -hoidon aikana, kerro siitä lääkäriille mahdollisimman pian.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoon Imprida HCT -hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näkökyvyn huononemiseen.

Jos jokin näistä koskee sinua, käänny lääkärin puoleen.

Kerro lääkäriille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Imprida HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Imprida HCT -tablettien käyttöä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei suositella.

Imprida HCT ja iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat)

65-vuotiaat ja vanhemmat potilaat voivat käyttää samaa Imprida HCT -annosta kuin muut aikuiset ja samalla tavoin kuin he ovat jo käyttäneet näitä kolmea lääkeainetta, amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia. Iäkkäiden potilaiden verenpaine on mitattava säännöllisesti etenkin, jos he käyttävät suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Lääkäri voi muuttaa annosta tai ryhtyä muihin varotoimiin. Joissakin tapauksissa jonkun lääkkeen käyttö on lopetettava. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Älä käytä samanaikaisesti:

- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke);
- veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini.

Samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen:

- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä);
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia);
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa);
- kouristuksia estävät lääkkeet sekä mielialalääkkeet, joita käytetään epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (esim. karbamatsiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni);
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon);
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon häytettävä lääke);
- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä käytettävä lääke, joka estää hylkimisreaktioita tai muiden sairauksien, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoitoon);
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi;
- digoksiini tai muut digitaalis glykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä);
- verapamiili, diltiatseemi (sydänlääkkeitä);
- jodivarjoaine (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa);
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet, kuten metformiini tai insuliinit);
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli;
- lääkkeitä, jotka kohottavat verensokeriarvoja (beetasalpaajat, diatsoksidi);
- lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkeiden kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteidenpoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, amfoterisiini tai G-penisilliini;
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini;
- lääkkeitä, joita käytetään HIVin/AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri);
- lääkkeitä, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli);
- ruokatorven haavaumien ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (karbenoksoloni);
- kivun lievittämiseen tai tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet, etenkin tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet); mukaanlukien selektiiviset syklo-oksegenaasi-2:n estäjät (Cox-2 estäjät);
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä);

- nitroglyseriini ja muut nitraatit tai muut ”vasodilataattoreiksi” kutsutut aineet;
- muut korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaanlukien metyylidopa;
- rifampisiini (käytetään esim. tuberkuloosin hoitoon);
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*);
- dantroleeni (infuusio vakaviin ruumiinlämmön poikkeamiin);
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin nautit alkoholia. Alkoholi saattaa aiheuttaa verenpaineen alenemisen liian matalaksi ja/tai lisätä huimauksen tai pyörtymisen mahdollisuutta.

Imprida HCT -tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa

Imprida HCT -tabletteja voi käyttää ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Imprida HCT -tabletteja käyttävien ei tulisi käyttää greippiä tai greippimehua. Tämä johtuu siitä, että greipin tai greippimehun käyttö voi johtaa vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuden lisääntymiseen veressä, mikä voi aiheuttaa Imprida HCT -tablettien verenpainetta alentavan vaikutuksen arvaamattoman lisääntymisen.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Imprida HCT -tablettien käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Imprida HCT -tablettien sijasta. Imprida HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Imprida HCT -tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden tavoin tämä lääke voi aiheuttaa sinulle huimausta. Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. MITEN IMPRIDA HCT -TABLETTEJA OTETAAN

Käytä Imprida HCT -tabletteja juuri sen verran lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tämä auttaa sinua saamaan parhaan hyödyn hoidosta ja vähentää haittavaikutusten riskiä.

Tavanomainen Imprida HCT -annos on **yksi tabletti** vuorokaudessa.

- Tabletit on parasta ottaa aina samaan aikaan päivästä. Aamu on paras ajankohta.
- Ota tabletit vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa Imprida HCT -tabletin ruuan kanssa tai ilman. Älä käytä Imprida HCT -tabletteja yhdessä greipin tai greippimehun kanssa.

Hoitovasteen mukaan lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta.

Jos otat enemmän Imprida HCT -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta Imprida HCT -tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Imprida HCT -tabletin

Jos unohdat ottaa annoksen tätä lääkettä, ota se heti kun muistat ja jatka sitten hoitoa seuraavasta annoksesta tavanomaiseen aikaan. Jos pian on jo seuraavan annoksen aika, ota vain seuraava tabletti tavanomaisena ajankohtana. **Älä** ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia samalla kertaa) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Imprida HCT -tablettien käytön

Imprida HCT -hoidon lopettaminen voi saada verenpainetautisi pahenemaan. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jatka tämän lääkkeen käyttöä, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi

Verenpainetauti sairastavat eivät usein tunne mitään sairauden merkkejä. Monet tuntevat vointinsa normaaliksi. On hyvin tärkeää, että käytät tätä lääkettä tarkoin lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat hoidosta parhaan tuloksen ja haittavaikutusten vaara pienenee. Huolehdi sovitusta käynneistä lääkärin vastaanotolle, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Imprida HCT -tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä alla olevan esiintymistiheysluokittelun mukaisesti:

hyvin yleiset: yli 1 potilaalla 10:stä

yleiset: 1-10 potilaalla 100:sta

melko harvinaiset: 1-10 potilaalla 1 000:sta

harvinaiset: 1-10 potilaalla 10 000:sta

hyvin harvinaiset: alle 1 potilaalla 10 000:sta

tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on seuraavia oireita:

Yleiset

- huimaus
- matala verenpaine (heikotuksen tunnetta, outoa epätodellista oloa, äkillinen tajunnanmenetys)

Melko harvinaiset

- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys (munuaisten toiminnan heikkeneminen)

Harvinaiset

- itsestään alkava verenvuoto
- epäsäännöllinen sydämensyke
- maksan toimintahäiriöt

Hyvin harvinaiset

- allerginen reaktio, jonka oireina esiintyy esim. ihottumaa, kutinaa
- angioedeema: kasvojen tai huulten tai kielen turpoamista, hengitysvaikeuksia
- painon/puristuksen tunne rinnassa, joka pahenee eikä häviä
- heikotus, mustelmien ilmaantuminen, kuume ja usein toistuvat infektiot
- jäykkyys

Muita Imprida HCT -hoitoon liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia:

Yleiset:

- epämiellyttävä tunne vatsassa aterian jälkeen
- väsymys
- turvotus
- veren pieni kaliumpitoisuus
- päänsärky
- tiheä virtsaamistarve

Melko harvinaiset:

- nopea sydämen syketiheys
- pyörimisen tunne
- näköhäiriöt
- epämiellyttävä tunne mahassa
- rintakipu
- ureatyypipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuden suureneminen
- suuret veren kalsium-, rasva- tai natriumpitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden pieneneminen
- hengityksen haju
- ripuli
- suun kuivuminen
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- painon nousu
- ruokahalun menetys
- makuaistin häiriöt
- selkäkipu
- nivelten turvotus
- lihaskouristukset/-heikkous/-kipu
- raajojen kipu
- kyvyttömyys joko seistä tai kävellä normaalisti
- heikkous
- koordinaatiokyvyn poikkeavuudet
- huimaus seisomaan noustaessa tai rasituksen jälkeen
- energian puute
- unihäiriöt
- kihelmöinti tai puutuminen
- neuropatia
- uneliaisuus
- äkillinen, ohimenevä tajunnanmenetys
- matala verenpaine seisomaan noustessa
- impotenssi
- yskä
- hengästyneisyys
- kurkun ärsytys

- voimakas hikoilu
- kutina
- laskimon turpoaminen, punoitus ja kipu
- ihon punoitus
- vapina

Tuntematon:

- muutokset munuaisten toimintaa osoittavissa veriarvoissa, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, veren punasolujen vähyys

Pelkän amlodipiinin tai valsartaanin tai hydroklooritiatsidin yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei ole todettu Imprida HCT -tablettien käytön yhteydessä tai havaittu esiintyvyys on ollut suurempi:

Amlodipiini

Yleiset:

- sydämentykytys
- vatsakipu
- pahoinvointi
- uneliaisuus
- kuumat aallot

Melko harvinaiset:

- korvien soiminen
- suolentoiminnan muutokset
- kipu
- painon lasku
- nivelkipu
- vapina
- mielialan vaihtelut
- virtsaamishäiriöt
- virtsaaminen yöllä
- rintojen suureneminen miehillä
- nenän vuotaminen
- hiustenlähtö
- iho-oireet
- punertavat laikut iholla
- ihottuma
- ihon värimuutos

Hyvin harvinaiset:

- veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähyys
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- sydänkohtaus
- mahakalvon tai haiman tulehdus, ienten liikakasvu, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- maksan toimintahäiriöt, joiden yhteydessä esiintyy ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi
- allerginen reaktio, johon liittyy turvotusta syvemmillä ihossa ja hengitysvaikeuksia
- korkea verensokeripitoisuus
- lihasjäykkyyden lisääntyminen
- ihoreaktio, johon liittyy ihon punoitusta ja hilseilyä, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun
- kutiseva ihottuma
- verisuonitulehdus

Tuntematon:

- raajojen jäykkyys ja käsien vapina

Valsartaani

Tuntematon:

- poikkeavuudet veren punasolukokeessa
- tietäntyyppisten veren valkosolujen ja verihiutaleiden pienet pitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen
- veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
- poikkeavuudet maksan toimintakokeessa
- allerginen reaktio, johon liittyy turvotusta syvemmillä ihossa ja hengitysvaikeuksia
- lihassärky
- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys
- kutina
- ihottuma
- verisuonitulehdus

Hydroklooritiatsidi

Hyvin yleiset:

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus

Yleiset:

- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumpitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio

Harvinaiset:

- pieni verihiutale määrä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- sokerin esiintyminen virtsassa
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- alakuloisuus (masennus)
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi (hemolyyttinen anemia)
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- punertavat laikut iholla
- munuaisten toiminnan häiriöt

Hyvin harvinaiset:

- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia, veren punasolujen poikkeava hajoaminen joko verisuonissa tai muualla elimistössä)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset nopea hengitystiheys (hypokloreeminen alkaloosi)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma; hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskä, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet, keuhkoödeema, pneumoniitti)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppylöitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuntematon:

- heikotus, mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- hengästyminen
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- kuume (pyreksia)

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. IMPRIDA HCT -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Imprida HCT -tabletteja ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä Imprida HCT -pakkausta, jos pakkaus on vahingoittunut.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Imprida HCT sisältää

- Imprida HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospovidoni; vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi, makrogoli 4000, talkki, titaanidioksidi (E 171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on ”NVR” ja toisella puolella ”VCL”.

Imprida HCT -tabletteja on saatavana 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä pakkauksina, 280 tabletin monipakkauksina (koostuvat neljästä pakkauksesta, joissa kussakin on 70 tablettia, tai kahdestakymmenestä pakkauksesta, joissa kussakin on 14 tablettia) sekä 56, 98 tai 280 tabletin yksittäisläpipainopakkauksen sisältävinä sairaalapakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Imprida HCT on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Imprida HCT -tabletteja
3. Miten Imprida HCT -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imprida HCT -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IMPRIDA HCT ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Imprida HCT -tabletit sisältävät kolmea lääkeainetta, jotka ovat amlodipiini, valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Kaikki nämä auttavat laskemaan korkeaa verenpainetta.

- Amlodipiini kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”kalsiuminestäjiksi”. Amlodipiini estää kalsiumin siirtymisen verisuonen seinämään ja estää siten verisuonten supistumisen.
- Valsartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”angiotensiini II -reseptorien salpaajiksi”. Keho tuottaa angiotensiini II:ta, joka supistaa verisuonia ja nostaa siten verenpainetta. Valsartaani estää angiotensiini II:n toiminnan.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään (tunnetaan myös ”nesteeno- poistolääkkeinä”). Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten osaltaan verenpainetta.

Yllä mainittu tarkoittaa sitä, että kaikki nämä kolme lääkeainetta estävät verisuonten supistumista, minkä vuoksi verisuonet laajenevat ja verenpaine laskee.

Imprida HCT -tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon aikuisilla potilailla, jotka käyttävät jo ennestään amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia ja jotka voivat hyötyä yhden, kaikkia näitä kolmea lääkeainetta sisältävän, tabletin ottamisesta.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT IMPRIDA HCT -TABLETTEJA

Älä ota Imprida HCT -tabletteja

- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Imprida HCT -tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos olet **allerginen** (yliherkkä) amlodipiinille, valsartaanille, hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdannaisille (keuhkojen tai virtsateiden infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai Imprida HCT -tablettien jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6, ”Mitä Imprida HCT sisältää”). Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Imprida HCT -tabletteja ja keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- jos sinulla on maksasairaus, vaurioituneet maksan pienet sappitiehyet (sappikirroosi) aiheuttaen sappinesteen kertymistä maksaan (kolestaasi).
- jos sinulla on **vakavia** munuaisvaivoja tai jos saat dialyysihoitoa.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kalium- tai natriumarvot ovat liian matalat hoidosta huolimatta.
- jos veresi kalsiumarvot ovat liian korkeat hoidosta huolimatta.
- jos sinulla on kihti (virtsahappokiteitä nivelissä).

Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, älä käytä Imprida HCT -tabletteja ja keskustele lääkärisi kanssa.

Ole erityisen varovainen Imprida HCT -tablettien suhteen

- jos veresi kalium- tai magnesiumarvot ovat matalat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten lihaskouristukset, poikkeava sydämen rytmi kanssa).
- jos veresi natriumarvo on matala (yhdessä tai ilman oireiden, kuten väsymys, sekavuus, lihasten nykiminen, kouristukset kanssa).
- jos veresi kalsiumarvot ovat korkeat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu, tiheästi toistuva virtsaaminen, jano, lihaskouristukset, lihasten nykiminen kanssa).
- jos käytät lääkkeitä tai aineita, jotka suurentavat veressä olevan kaliumin määrää. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini. Veren kaliumarvojen tarkistaminen säännöllisin väliajoin saattaa olla välttämätöntä.
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, olet saanut munuaissiirteen tai sinulle on kerrottu, että munuaisvaltimosi ovat ahtautuneet.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa tai sepelvaltimotauti, etenkin jos käytät suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on sydänlihaksen ahtauma ("aortta- tai mitraaliläppästennoosi"), tai että sydänlihas on epänormaalin paksu ("hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia").
- jos sairastat aldosteronismia. Aldosteronismi on sairaus, jossa lisämunuaiset tuottavat liikaa aldosteroni -nimistä hormonia. Jos tämä koskee sinua, Imprida HCT -tablettien käyttöä ei suositella.
- jos sairastat systeeminen lupus erythematosus -nimistä sairautta (kutsutaan myös nimillä "lupus" tai "SLE-tauti").
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesterolin tai triglyseridiarvot ovat korkeat.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos sinulla on ollut allerginen reaktio muille verenpainelääkkeille tai nesteenoitollisille (eli diureeteille) etenkin, jos sairastat astmaa ja allergiaa.
- jos olet voinut pahoin (oksentelu tai ripuli).
- jos sinulla on huimausta ja/tai pyörryt Imprida HCT -hoidon aikana, kerro siitä lääkäriille mahdollisimman pian.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoon Imprida HCT -hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näkökyvyn huononemiseen.

Jos jokin näistä koskee sinua, käänny lääkärin puoleen.

Kerro lääkäriille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Imprida HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Imprida HCT -tablettien käyttöä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei suositella.

Imprida HCT ja iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat)

65-vuotiaat ja vanhemmat potilaat voivat käyttää samaa Imprida HCT -annosta kuin muut aikuiset ja samalla tavoin kuin he ovat jo käyttäneet näitä kolmea lääkeainetta, amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia. Iäkkäiden potilaiden verenpaine on mitattava säännöllisesti etenkin, jos he käyttävät suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Lääkäri voi muuttaa annosta tai ryhtyä muihin varotoimiin. Joissakin tapauksissa jonkun lääkkeen käyttö on lopetettava. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Älä käytä samanaikaisesti:

- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke);
- veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini.

Samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen:

- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä);
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia);
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa);
- kouristuksia estävät lääkkeet sekä mielialalääkkeet, joita käytetään epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (esim. karbamatsiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni);
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon);
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon häytettävä lääke);
- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä käytettävä lääke, joka estää hylkimisreaktioita tai muiden sairauksien, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoitoon);
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi;
- digoksiini tai muut digitaalis glykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä);
- verapamiili, diltiatseemi (sydänlääkkeitä);
- jodivarjoaine (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa);
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet, kuten metformiini tai insuliinit);
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli;
- lääkkeitä, jotka kohottavat verensokeriarvoja (beetasalpaajat, diatsoksidi);
- lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkeiden kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteidenpoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, amfoterisiini tai G-penisilliini;
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini;
- lääkkeitä, joita käytetään HIVin/AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri);
- lääkkeitä, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itraconatsoli);
- ruokatorven haavaumien ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (karbenoksoloni);
- kivun lievittämiseen tai tulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet, etenkin tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet); mukaanlukien selektiiviset syklo-oksegenaasi-2:n estäjät (Cox-2 estäjät);
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä);

- nitroglyseriini ja muut nitraatit tai muut ”vasodilataattoreiksi” kutsutut aineet;
- muut korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaanlukien metyylidopa;
- rifampisiini (käytetään esim. tuberkuloosin hoitoon);
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*);
- dantroleeni (infuusio vakaviin ruumiinlämmön poikkeamiin);
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin nautit alkoholia. Alkoholi saattaa aiheuttaa verenpaineen alenemisen liian matalaksi ja/tai lisätä huimauksen tai pyörtymisen mahdollisuutta.

Imprida HCT -tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa

Imprida HCT -tabletteja voi käyttää ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Imprida HCT -tabletteja käyttävien ei tulisi käyttää greippiä tai greippimehua. Tämä johtuu siitä, että greipin tai greippimehun käyttö voi johtaa vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuden lisääntymiseen veressä, mikä voi aiheuttaa Imprida HCT -tablettien verenpainetta alentavan vaikutuksen arvaamattoman lisääntymisen.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Imprida HCT -tablettien käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Imprida HCT -tablettien sijasta. Imprida HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Imprida HCT -tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden tavoin tämä lääke voi aiheuttaa sinulle huimausta. Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. MITEN IMPRIDA HCT -TABLETTEJA OTETAAN

Käytä Imprida HCT -tabletteja juuri sen verran lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tämä auttaa sinua saamaan parhaan hyödyn hoidosta ja vähentää haittavaikutusten riskiä.

Tavanomainen Imprida HCT -annos on **yksi tabletti** vuorokaudessa.

- Tabletit on parasta ottaa aina samaan aikaan päivästä. Aamu on paras ajankohta.
- Ota tabletit vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa Imprida HCT -tabletin ruuan kanssa tai ilman. Älä käytä Imprida HCT -tabletteja yhdessä greipin tai greippimehun kanssa.

Hoitovasteen mukaan lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta.

Jos otat enemmän Imprida HCT -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta Imprida HCT -tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Imprida HCT -tabletin

Jos unohdat ottaa annoksen tätä lääkettä, ota se heti kun muistat ja jatka sitten hoitoa seuraavasta annoksesta tavanomaiseen aikaan. Jos pian on jo seuraavan annoksen aika, ota vain seuraava tabletti tavanomaisena ajankohtana. **Älä** ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia samalla kertaa) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Imprida HCT -tablettien käytön

Imprida HCT -hoidon lopettaminen voi saada verenpainetautisi pahenemaan. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jatka tämän lääkkeen käyttöä, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi

Verenpainetauti sairastavat eivät usein tunne mitään sairauden merkkejä. Monet tuntevat vointinsa normaaliksi. On hyvin tärkeää, että käytät tätä lääkettä tarkoin lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat hoidosta parhaan tuloksen ja haittavaikutusten vaara pienenee. Huolehdi sovitusta käynneistä lääkärin vastaanotolle, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Imprida HCT -tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä alla olevan esiintymistiheysluokittelun mukaisesti:

hyvin yleiset: yli 1 potilaalla 10:stä

yleiset: 1-10 potilaalla 100:sta

melko harvinaiset: 1-10 potilaalla 1 000:sta

harvinaiset: 1-10 potilaalla 10 000:sta

hyvin harvinaiset: alle 1 potilaalla 10 000:sta

tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on seuraavia oireita:

Yleiset

- huimaus
- matala verenpaine (heikotuksen tunnetta, outoa epätodellista oloa, äkillinen tajunnanmenetys)

Melko harvinaiset

- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys (munuaisten toiminnan heikkeneminen)

Harvinaiset

- itsestään alkava verenvuoto
- epäsäännöllinen sydämensyke
- maksan toimintahäiriöt

Hyvin harvinaiset

- allerginen reaktio, jonka oireina esiintyy esim. ihottumaa, kutinaa
- angioedeema: kasvojen tai huulten tai kielen turpoamista, hengitysvaikeuksia
- painon/puristuksen tunne rinnassa, joka pahenee eikä häviä
- heikotus, mustelmien ilmaantuminen, kuume ja usein toistuvat infektiot
- jäykkyys

Muita Imprida HCT -hoitoon liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia:

Yleiset:

- epämiellyttävä tunne vatsassa aterian jälkeen
- väsymys
- turvotus
- veren pieni kaliumpitoisuus
- päänsärky
- tiheä virtsaamistarve

Melko harvinaiset:

- nopea sydämen syketiheys
- pyörimisen tunne
- näköhäiriöt
- epämiellyttävä tunne mahassa
- rintakipu
- ureatypipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuden suureneminen
- suuret veren kalsium-, rasva- tai natriumpitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden pieneneminen
- hengityksen haju
- ripuli
- suun kuivuminen
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- painon nousu
- ruokahalun menetys
- makuaistin häiriöt
- selkäkipu
- nivelten turvotus
- lihaskouristukset/-heikkous/-kipu
- raajojen kipu
- kyvyttömyys joko seistä tai kävellä normaalisti
- heikkous
- koordinaatiokyvyn poikkeavuudet
- huimaus seisomaan noustaessa tai rasituksen jälkeen
- energian puute
- unihäiriöt
- kihelmöinti tai puutuminen
- neuropatia
- uneliaisuus
- äkillinen, ohimenevä tajunnanmenetys
- matala verenpaine seisomaan noustessa
- impotenssi
- yskä
- hengästyneisyys
- kurkun ärsytys

- voimakas hikoilu
- kutina
- laskimon turpoaminen, punoitus ja kipu
- ihon punoitus
- vapina

Tuntematon:

- muutokset munuaisten toimintaa osoittavissa veriarvoissa, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, veren punasolujen vähyys

Pelkän amlodipiinin tai valsartaanin tai hydroklooritiatsidin yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei ole todettu Imprida HCT -tablettien käytön yhteydessä tai havaittu esiintyvyys on ollut suurempi:

Amlodipiini

Yleiset:

- sydämentykytys
- vatsakipu
- pahoinvointi
- uneliaisuus
- kuumat aallot

Melko harvinaiset:

- korvien soiminen
- suolentoiminnan muutokset
- kipu
- painon lasku
- nivelkipu
- vapina
- mielialan vaihtelut
- virtsaamishäiriöt
- virtsaaminen yöllä
- rintojen suureneminen miehillä
- nenän vuotaminen
- hiustenlähtö
- iho-oireet
- punertavat laikut iholla
- ihottuma
- ihon värimuutos

Hyvin harvinaiset:

- veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähyys
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- sydänkohtaus
- mahakalvon tai haiman tulehdus, ienten liikakasvu, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- maksan toimintahäiriöt, joiden yhteydessä esiintyy ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi
- allerginen reaktio, johon liittyy turvotusta syvemmillä ihossa ja hengitysvaikeuksia
- korkea verensokeripitoisuus
- lihasjäykkyyden lisääntyminen
- ihoreaktio, johon liittyy ihon punoitusta ja hilseilyä, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun
- kutiseva ihottuma
- verisuonitulehdus

Tuntematon:

- raajojen jäykkyys ja käsien vapina

Valsartaani

Tuntematon:

- poikkeavuudet veren punasolukokeessa
- tietäntyyppisten veren valkosolujen ja verihiutaleiden pienet pitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen
- veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
- poikkeavuudet maksan toimintakokeessa
- allerginen reaktio, johon liittyy turvotusta syvemmillä ihossa ja hengitysvaikeuksia
- lihassärky
- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys
- kutina
- ihottuma
- verisuonitulehdus

Hydroklooritiatsidi

Hyvin yleiset:

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus

Yleiset:

- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumipitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio

Harvinaiset:

- pieni verihiutale määrä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- sokerin esiintyminen virtsassa
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- alakuloisuus (masennus)
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi (hemolyyttinen anemia)
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- punertavat laikut iholla
- munuaisten toiminnan häiriöt

Hyvin harvinaiset:

- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia, veren punasolujen poikkeava hajoaminen joko verisuonissa tai muualla elimistössä)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset nopea hengitystiheys (hypokloreeminen alkaloosi)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma; hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskä, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet, keuhkoödeema, pneumoniitti)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppylöitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuntematon:

- heikotus, mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- hengästyminen
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- kuume (pyreksia)

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. IMPRIDA HCT -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Imprida HCT -tabletteja ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä Imprida HCT -pakkausta, jos pakkaus on vahingoittunut.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Imprida HCT sisältää

- Imprida HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospovidoni; vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi, makrogoli 4000, talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on ”NVR” ja toisella puolella ”VDL”.

Imprida HCT -tabletteja on saatavana 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä pakkauksina, 280 tabletin monipakkauksina (koostuvat neljästä pakkauksesta, joissa kussakin on 70 tablettia, tai kahdestakymmenestä pakkauksesta, joissa kussakin on 14 tablettia) sekä 56, 98 tai 280 tabletin yksittäisläpipainopakkauksen sisältävinä sairaalapakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Imprida HCT on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Imprida HCT -tabletteja
3. Miten Imprida HCT -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imprida HCT -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IMPRIDA HCT ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Imprida HCT -tabletit sisältävät kolmea lääkeainetta, jotka ovat amlodipiini, valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Kaikki nämä auttavat laskemaan korkeaa verenpainetta.

- Amlodipiini kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”kalsiuminestäjiksi”. Amlodipiini estää kalsiumin siirtymisen verisuonen seinämään ja estää siten verisuonten supistumisen.
- Valsartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”angiotensiini II -reseptorien salpaajiksi”. Keho tuottaa angiotensiini II:ta, joka supistaa verisuonia ja nostaa siten verenpainetta. Valsartaani estää angiotensiini II:n toiminnan.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään (tunnetaan myös ”nesteeno- poistolääkkeinä”). Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten osaltaan verenpainetta.

Yllä mainittu tarkoittaa sitä, että kaikki nämä kolme lääkeainetta estävät verisuonten supistumista, minkä vuoksi verisuonet laajenevat ja verenpaine laskee.

Imprida HCT -tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon aikuisilla potilailla, jotka käyttävät jo ennestään amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia ja jotka voivat hyötyä yhden, kaikkia näitä kolmea lääkeainetta sisältävän, tabletin ottamisesta.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT IMPRIDA HCT -TABLETTEJA

Älä ota Imprida HCT -tabletteja

- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Imprida HCT -tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos olet **allerginen** (yliherkkä) amlodipiinille, valsartaanille, hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdannaisille (keuhkojen tai virtsateiden infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai Imprida HCT -tablettien jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6, ”Mitä Imprida HCT sisältää”). Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Imprida HCT -tabletteja ja keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- jos sinulla on maksasairaus, vaurioituneet maksan pienet sappitiehyet (sappikirroosi) aiheuttaen sappinesteen kertymistä maksaan (kolestaasi).
- jos sinulla on **vakavia** munuaisvaivoja tai jos saat dialyysihoitoa.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kalium- tai natriumarvot ovat liian matalat hoidosta huolimatta.
- jos veresi kalsiumarvot ovat liian korkeat hoidosta huolimatta.
- jos sinulla on kihti (virtsahappokiteitä nivelissä).

Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, älä käytä Imprida HCT -tabletteja ja keskustele lääkärisi kanssa.

Ole erityisen varovainen Imprida HCT -tablettien suhteen

- jos veresi kalium- tai magnesiumarvot ovat matalat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten lihaskouristukset, poikkeava sydämen rytmi kanssa).
- jos veresi natriumarvo on matala (yhdessä tai ilman oireiden, kuten väsymys, sekavuus, lihasten nykiminen, kouristukset kanssa).
- jos veresi kalsiumarvot ovat korkeat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu, tiheästi toistuva virtsaaminen, jano, lihaskouristukset, lihasten nykiminen kanssa).
- jos käytät lääkkeitä tai aineita, jotka suurentavat veressä olevan kaliumin määrää. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini. Veren kaliumarvojen tarkistaminen säännöllisin väliajoin saattaa olla välttämätöntä.
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, olet saanut munuaissiirteen tai sinulle on kerrottu, että munuaisvaltimosi ovat ahtautuneet.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa tai sepelvaltimotauti, etenkin jos käytät suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on sydänlihaksen ahtauma ("aortta- tai mitraaliläppästennoosi"), tai että sydänlihas on epänormaalin paksu ("hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia").
- jos sairastat aldosteronismia. Aldosteronismi on sairaus, jossa lisämunuaiset tuottavat liikaa aldosteroni -nimistä hormonia. Jos tämä koskee sinua, Imprida HCT -tablettien käyttöä ei suositella.
- jos sairastat systeeminen lupus erythematosus -nimistä sairautta (kutsutaan myös nimillä "lupus" tai "SLE-tauti").
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesterolin tai triglyseridiarvot ovat korkeat.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos sinulla on ollut allerginen reaktio muille verenpainelääkkeille tai nesteenoitollisille (eli diureeteille) etenkin, jos sairastat astmaa ja allergiaa.
- jos olet voinut pahoin (oksentelu tai ripuli).
- jos sinulla on huimausta ja/tai pyörryt Imprida HCT -hoidon aikana, kerro siitä lääkäriille mahdollisimman pian.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoon Imprida HCT -hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näkökyvyn huononemiseen.

Jos jokin näistä koskee sinua, käänny lääkärin puoleen.

Kerro lääkäriille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Imprida HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Imprida HCT -tablettien käyttöä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei suositella.

Imprida HCT ja iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat)

65-vuotiaat ja vanhemmat potilaat voivat käyttää samaa Imprida HCT -annosta kuin muut aikuiset ja samalla tavoin kuin he ovat jo käyttäneet näitä kolmea lääkeainetta, amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia. Iäkkäiden potilaiden verenpaine on mitattava säännöllisesti etenkin, jos he käyttävät suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Lääkäri voi muuttaa annosta tai ryhtyä muihin varotoimiin. Joissakin tapauksissa jonkun lääkkeen käyttö on lopetettava. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Älä käytä samanaikaisesti:

- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke);
- veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini.

Samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen:

- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä);
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia);
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa);
- kouristuksia estävät lääkkeet sekä mielialalääkkeet, joita käytetään epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (esim. karbamatsiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni);
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon);
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon häytettävä lääke);
- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä käytettävä lääke, joka estää hylkimisreaktioita tai muiden sairauksien, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoitoon);
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi;
- digoksiini tai muut digitaalis glykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä);
- verapamiili, diltiatseemi (sydänlääkkeitä);
- jodivarjoaine (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa);
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet, kuten metformiini tai insuliinit);
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli;
- lääkkeitä, jotka kohottavat verensokeriarvoja (beetasalpaajat, diatsoksidi);
- lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkeiden kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteidenpoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, amfoterisiini tai G-penisilliini;
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini;
- lääkkeitä, joita käytetään HIVin/AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri);
- lääkkeitä, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itraconatsoli);
- ruokatorven haavaumien ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (karbenoksoloni);
- kivun lievittämiseen tai tulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet, etenkin tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet); mukaanlukien selektiiviset syklo-oksegenaasi-2:n estäjät (Cox-2 estäjät);
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä);

- nitroglyseriini ja muut nitraatit tai muut ”vasodilataattoreiksi” kutsutut aineet;
- muut korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaanlukien metyylidopa;
- rifampisiini (käytetään esim. tuberkuloosin hoitoon);
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*);
- dantroleeni (infuusio vakaviin ruumiinlämmön poikkeamiin);
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin nautit alkoholia. Alkoholi saattaa aiheuttaa verenpaineen alenemisen liian matalaksi ja/tai lisätä huimauksen tai pyörtymisen mahdollisuutta.

Imprida HCT -tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa

Imprida HCT -tabletteja voi käyttää ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Imprida HCT -tabletteja käyttävien ei tulisi käyttää greippiä tai greippimehua. Tämä johtuu siitä, että greipin tai greippimehun käyttö voi johtaa vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuden lisääntymiseen veressä, mikä voi aiheuttaa Imprida HCT -tablettien verenpainetta alentavan vaikutuksen arvaamattoman lisääntymisen.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Imprida HCT -tablettien käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Imprida HCT -tablettien sijasta. Imprida HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Imprida HCT -tablettien käyttöä ei suositella imettävälle äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden tavoin tämä lääke voi aiheuttaa sinulle huimausta. Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. MITEN IMPRIDA HCT -TABLETTEJA OTETAAN

Käytä Imprida HCT -tabletteja juuri sen verran lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tämä auttaa sinua saamaan parhaan hyödyn hoidosta ja vähentää haittavaikutusten riskiä.

Tavanomainen Imprida HCT -annos on **yksi tabletti** vuorokaudessa.

- Tabletit on parasta ottaa aina samaan aikaan päivästä. Aamu on paras ajankohta.
- Ota tabletit vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa Imprida HCT -tabletin ruuan kanssa tai ilman. Älä käytä Imprida HCT -tabletteja yhdessä greipin tai greippimehun kanssa.

Hoitovasteen mukaan lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta.

Jos otat enemmän Imprida HCT -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta Imprida HCT -tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Imprida HCT -tabletin

Jos unohdat ottaa annoksen tätä lääkettä, ota se heti kun muistat ja jatka sitten hoitoa seuraavasta annoksesta tavanomaiseen aikaan. Jos pian on jo seuraavan annoksen aika, ota vain seuraava tabletti tavanomaisena ajankohtana. **Älä** ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia samalla kertaa) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Imprida HCT -tablettien käytön

Imprida HCT -hoidon lopettaminen voi saada verenpainetautisi pahenemaan. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jatka tämän lääkkeen käyttöä, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi

Verenpainetauti sairastavat eivät usein tunne mitään sairauden merkkejä. Monet tuntevat vointinsa normaaliksi. On hyvin tärkeää, että käytät tätä lääkettä tarkoin lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat hoidosta parhaan tuloksen ja haittavaikutusten vaara pienenee. Huolehdi sovitusta käynneistä lääkärin vastaanotolle, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Imprida HCT -tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä alla olevan esiintymistiheysluokittelun mukaisesti:

hyvin yleiset: yli 1 potilaalla 10:stä

yleiset: 1-10 potilaalla 100:sta

melko harvinaiset: 1-10 potilaalla 1 000:sta

harvinaiset: 1-10 potilaalla 10 000:sta

hyvin harvinaiset: alle 1 potilaalla 10 000:sta

tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on seuraavia oireita:

Yleiset

- huimaus
- matala verenpaine (heikotuksen tunnetta, outoa epätodellista oloa, äkillinen tajunnanmenetys)

Melko harvinaiset

- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys (munuaisten toiminnan heikkeneminen)

Harvinaiset

- itsestään alkava verenvuoto
- epäsäännöllinen sydämensyke
- maksan toimintahäiriöt

Hyvin harvinaiset

- allerginen reaktio, jonka oireina esiintyy esim. ihottumaa, kutinaa
- angioedeema: kasvojen tai huulten tai kielen turpoamista, hengitysvaikeuksia
- painon/puristuksen tunne rinnassa, joka pahenee eikä häviä
- heikotus, mustelmien ilmaantuminen, kuume ja usein toistuvat infektiot
- jäykkyys

Muita Imprida HCT -hoitoon liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia:

Yleiset:

- epämiellyttävä tunne vatsassa aterian jälkeen
- väsymys
- turvotus
- veren pieni kaliumpitoisuus
- päänsärky
- tiheä virtsaamistarve

Melko harvinaiset:

- nopea sydämen syketiheys
- pyörimisen tunne
- näköhäiriöt
- epämiellyttävä tunne mahassa
- rintakipu
- ureatyypipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuden suureneminen
- suuret veren kalsium-, rasva- tai natriumpitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden pieneneminen
- hengityksen haju
- ripuli
- suun kuivuminen
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- painon nousu
- ruokahalun menetys
- makuaistin häiriöt
- selkäkipu
- nivelten turvotus
- lihaskouristukset/-heikkous/-kipu
- raajojen kipu
- kyvyttömyys joko seistä tai kävellä normaalisti
- heikkous
- koordinaatiokyvyn poikkeavuudet
- huimaus seisomaan noustaessa tai rasituksen jälkeen
- energian puute
- unihäiriöt
- kihelmöinti tai puutuminen
- neuropatia
- uneliaisuus
- äkillinen, ohimenevä tajunnanmenetys
- matala verenpaine seisomaan noustessa
- impotenssi
- yskä
- hengästyneisyys
- kurkun ärsytys

- voimakas hikoilu
- kutina
- laskimon turpoaminen, punoitus ja kipu
- ihon punoitus
- vapina

Tuntematon:

- muutokset munuaisten toimintaa osoittavissa veriarvoissa, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, veren punasolujen vähyys

Pelkän amlodipiinin tai valsartaanin tai hydroklooritiatsidin yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei ole todettu Imprida HCT -tablettien käytön yhteydessä tai havaittu esiintyvyys on ollut suurempi:

Amlodipiini

Yleiset:

- sydämentykytys
- vatsakipu
- pahoinvointi
- uneliaisuus
- kuumat aallot

Melko harvinaiset:

- korvien soiminen
- suolentoiminnan muutokset
- kipu
- painon lasku
- nivelkipu
- vapina
- mielialan vaihtelut
- virtsaamishäiriöt
- virtsaaminen yöllä
- rintojen suureneminen miehillä
- nenän vuotaminen
- hiustenlähtö
- iho-oireet
- punertavat laikut iholla
- ihottuma
- ihon värimuutos

Hyvin harvinaiset:

- veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähyys
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- sydänkohtaus
- mahakalvon tai haiman tulehdus, ienten liikakasvu, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- maksan toimintahäiriöt, joiden yhteydessä esiintyy ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi
- allerginen reaktio, johon liittyy turvotusta syvemmillä ihossa ja hengitysvaikeuksia
- korkea verensokeripitoisuus
- lihasjäykkyyden lisääntyminen
- ihoreaktio, johon liittyy ihon punoitusta ja hilseilyä, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun
- kutiseva ihottuma
- verisuonitulehdus

Tuntematon:

- raajojen jäykkyys ja käsien vapina

Valsartaani

Tuntematon:

- poikkeavuudet veren punasolukokeessa
- tiettyntyyppisten veren valkosolujen ja verihiutaleiden pienet pitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen
- veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
- poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- allerginen reaktio, johon liittyy turvotusta syvemmillä ihossa ja hengitysvaikeuksia
- lihassärky
- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys
- kutina
- ihottuma
- verisuonitulehdus

Hydroklooritiatsidi

Hyvin yleiset:

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus

Yleiset:

- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumpitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio

Harvinaiset:

- pieni verihiutalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- sokerin esiintyminen virtsassa
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- alakuloisuus (masennus)
- epäsäännölliset sydämenlyönnit

- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi (hemolyyttinen anemia)
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- punertavat laikut iholla
- munuaisten toiminnan häiriöt

Hyvin harvinaiset:

- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia, veren punasolujen poikkeava hajoaminen joko verisuonissa tai muualla elimistössä)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset nopea hengitystiheys (hypokloreeminen alkaloosi)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma; hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskiminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet, keuhkoödeema, pneumoniitti)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppylöitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuntematon:

- heikotus, mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- hengästyminen
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- kuume (pyreksia)

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. IMPRIDA HCT -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Imprida HCT -tabletteja ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä Imprida HCT -pakkausta, jos pakkaus on vahingoittunut.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Imprida HCT sisältää

- Imprida HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospovidoni; vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 4000, talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on ”NVR” ja toisella puolella ”VEL”.

Imprida HCT -tabletteja on saatavana 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä pakkauksina, 280 tabletin monipakkauksina (koostuvat neljästä pakkauksesta, joissa kussakin on 70 tablettia, tai kahdestakymmenestä pakkauksesta, joissa kussakin on 14 tablettia) sekä 56, 98 tai 280 tabletin yksittäisläpipainopakkauksen sisältävinä sairaalapakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Imprida HCT on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Imprida HCT -tabletteja
3. Miten Imprida HCT -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imprida HCT -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IMPRIDA HCT ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Imprida HCT -tabletit sisältävät kolmea lääkeainetta, jotka ovat amlodipiini, valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Kaikki nämä auttavat laskemaan korkeaa verenpainetta.

- Amlodipiini kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”kalsiuminestäjiksi”. Amlodipiini estää kalsiumin siirtymisen verisuonen seinämään ja estää siten verisuonten supistumisen.
- Valsartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”angiotensiini II -reseptorien salpaajiksi”. Keho tuottaa angiotensiini II:ta, joka supistaa verisuonia ja nostaa siten verenpainetta. Valsartaani estää angiotensiini II:n toiminnan.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään (tunnetaan myös ”nesteeno- poistolääkkeinä”). Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten osaltaan verenpainetta.

Yllä mainittu tarkoittaa sitä, että kaikki nämä kolme lääkeainetta estävät verisuonten supistumista, minkä vuoksi verisuonet laajenevat ja verenpaine laskee.

Imprida HCT -tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon aikuisilla potilailla, jotka käyttävät jo ennestään amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia ja jotka voivat hyötyä yhden, kaikkia näitä kolmea lääkeainetta sisältävän, tabletin ottamisesta.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT IMPRIDA HCT -TABLETTEJA

Älä ota Imprida HCT -tabletteja

- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Imprida HCT -tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos olet **allerginen** (yliherkkä) amlodipiinille, valsartaanille, hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdannaisille (keuhkojen tai virtsateiden infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai Imprida HCT -tablettien jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6, ”Mitä Imprida HCT sisältää”). Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Imprida HCT -tabletteja ja keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- jos sinulla on maksasairaus, vaurioituneet maksan pienet sappitiehyet (sappikirroosi) aiheuttaen sappinesteen kertymistä maksaan (kolestaasi).
- jos sinulla on **vakavia** munuaisvaivoja tai jos saat dialyysihoitoa.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kalium- tai natriumarvot ovat liian matalat hoidosta huolimatta.
- jos veresi kalsiumarvot ovat liian korkeat hoidosta huolimatta.
- jos sinulla on kihti (virtsahappokiteitä nivelissä).

Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, älä käytä Imprida HCT -tabletteja ja keskustele lääkärisi kanssa.

Ole erityisen varovainen Imprida HCT -tablettien suhteen

- jos veresi kalium- tai magnesiumarvot ovat matalat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten lihasheikkous, lihaskouristukset, poikkeava sydämen rytmi kanssa).
- jos veresi natriumarvo on matala (yhdessä tai ilman oireiden, kuten väsymys, sekavuus, lihasten nykiminen, kouristukset kanssa).
- jos veresi kalsiumarvot ovat korkeat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu, tiheästi toistuva virtsaaminen, jano, lihasheikkous, lihasten nykiminen kanssa).
- jos käytät lääkkeitä tai aineita, jotka suurentavat veressä olevan kaliumin määrää. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini. Veren kaliumarvojen tarkistaminen säännöllisin väliajoin saattaa olla välttämätöntä.
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, olet saanut munuaissiirteen tai sinulle on kerrottu, että munuaisvaltimosi ovat ahtautuneet.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa tai sepelvaltimotauti, etenkin jos käytät suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on sydänläpän ahtauma ("aortta- tai mitraaliläppästennoosi"), tai että sydänlihas on epänormaalin paksu ("hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia").
- jos sairastat aldosteronismia. Aldosteronismi on sairaus, jossa lisämunuaiset tuottavat liikaa aldosteroni -nimistä hormonia. Jos tämä koskee sinua, Imprida HCT -tablettien käyttöä ei suositella.
- jos sairastat systeeminen lupus erythematosus -nimistä sairautta (kutsutaan myös nimillä "lupus" tai "SLE-tauti").
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesterolin tai triglyseridiarvot ovat korkeat.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos sinulla on ollut allerginen reaktio muille verenpainelääkkeille tai nesteenoitolläkkeille (eli diureeteille) etenkin, jos sairastat astmaa ja allergiaa.
- jos olet voinut pahoin (oksentelu tai ripuli).
- jos sinulla on huimausta ja/tai pyöräyt Imprida HCT -hoidon aikana, kerro siitä lääkäriille mahdollisimman pian.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoon Imprida HCT-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näkökyvyn huononemiseen.

Jos jokin näistä koskee sinua, käänny lääkärin puoleen.

Kerro lääkäriille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Imprida HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Imprida HCT -tablettien käyttöä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei suositella.

Imprida HCT ja iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat)

65-vuotiaat ja vanhemmat potilaat voivat käyttää samaa Imprida HCT -annosta kuin muut aikuiset ja samalla tavoin kuin he ovat jo käyttäneet näitä kolmea lääkeainetta, amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia. Iäkkäiden potilaiden verenpaine on mitattava säännöllisesti etenkin, jos he käyttävät suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Lääkäri voi muuttaa annosta tai ryhtyä muihin varotoimiin. Joissakin tapauksissa jonkun lääkkeen käyttö on lopetettava. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Älä käytä samanaikaisesti:

- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke);
- veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini.

Samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen:

- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä);
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia);
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa);
- kouristuksia estävät lääkkeet sekä mielialalääkkeet, joita käytetään epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (esim. karbamatsiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni);
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiniitit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon);
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon häytettävä lääke);
- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä käytettävä lääke, joka estää hylkimisreaktioita tai muiden sairauksien, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoitoon);
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi;
- digoksiini tai muut digitaalis glykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä);
- verapamiili, diltiatseemi (sydänlääkkeitä);
- jodivarjoaine (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa);
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet, kuten metformiini tai insuliinit);
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli;
- lääkkeitä, jotka kohottavat verensokeriarvoja (beetasalpaajat, diatsoksidi);
- lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkeiden kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteidenpoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, amfoterisiini tai G-penisilliini;
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini;
- lääkkeitä, joita käytetään HIVin/AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri);
- lääkkeitä, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itraconatsoli);
- ruokatorven haavaumien ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (karbenoksoloni);
- kivun lievittämiseen tai tulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet, etenkin tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet); mukaanlukien selektiiviset syklo-oksegenaasi-2:n estäjät (Cox-2 estäjät);
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä);

- nitroglyseriini ja muut nitraatit tai muut ”vasodilataattoreiksi” kutsutut aineet;
- muut korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaanlukien metyyliidopa;
- rifampisiini (käytetään esim. tuberkuloosin hoitoon);
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*);
- dantroleeni (infuusio vakaviin ruumiinlämmön poikkeamiin);
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin nautit alkoholia. Alkoholi saattaa aiheuttaa verenpaineen alenemisen liian matalaksi ja/tai lisätä huimauksen tai pyörtymisen mahdollisuutta.

Imprida HCT -tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa

Imprida HCT -tabletteja voi käyttää ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Imprida HCT -tabletteja käyttävien ei tulisi käyttää greippiä tai greippimehua. Tämä johtuu siitä, että greipin tai greippimehun käyttö voi johtaa vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuden lisääntymiseen veressä, mikä voi aiheuttaa Imprida HCT -tablettien verenpainetta alentavan vaikutuksen arvaamattoman lisääntymisen.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Imprida HCT -tablettien käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Imprida HCT -tablettien sijasta. Imprida HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Imprida HCT -tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden tavoin tämä lääke voi aiheuttaa sinulle huimausta. Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. MITEN IMPRIDA HCT -TABLETTEJA OTETAAN

Käytä Imprida HCT -tabletteja juuri sen verran lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tämä auttaa sinua saamaan parhaan hyödyn hoidosta ja vähentää haittavaikutusten riskiä.

Tavanomainen Imprida HCT -annos on **yksi tabletti** vuorokaudessa.

- Tabletit on parasta ottaa aina samaan aikaan päivästä. Aamu on paras ajankohta.
- Ota tabletit vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa Imprida HCT -tabletin ruuan kanssa tai ilman. Älä käytä Imprida HCT -tabletteja yhdessä greipin tai greippimehun kanssa.

Hoitovasteen mukaan lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta.

Jos otat enemmän Imprida HCT -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta Imprida HCT -tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa Imprida HCT -tabletin

Jos unohdat ottaa annoksen tätä lääkettä, ota se heti kun muistat ja jatka sitten hoitoa seuraavasta annoksesta tavanomaiseen aikaan. Jos pian on jo seuraavan annoksen aika, ota vain seuraava tabletti tavanomaisena ajankohtana. **Älä** ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia samalla kertaa) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Imprida HCT -tablettien käytön

Imprida HCT -hoidon lopettaminen voi saada verenpainetautisi pahenemaan. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jatka tämän lääkkeen käyttöä, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi

Verenpainetauti sairastavat eivät usein tunne mitään sairauden merkkejä. Monet tuntevat vointinsa normaaliksi. On hyvin tärkeää, että käytät tätä lääkettä tarkoin lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat hoidosta parhaan tuloksen ja haittavaikutusten vaara pienenee. Huolehdi sovitusta käynneistä lääkärin vastaanotolle, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Imprida HCT -tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä alla olevan esiintymistiheysluokittelun mukaisesti:

hyvin yleiset: yli 1 potilaalla 10:stä

yleiset: 1-10 potilaalla 100:sta

melko harvinaiset: 1-10 potilaalla 1 000:sta

harvinaiset: 1-10 potilaalla 10 000:sta

hyvin harvinaiset: alle 1 potilaalla 10 000:sta

tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on seuraavia oireita:

Yleiset

- huimaus
- matala verenpaine (heikotuksen tunnetta, outoa epätodellista oloa, äkillinen tajunnanmenetys)

Melko harvinaiset

- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys (munuaisten toiminnan heikkeneminen)

Harvinaiset

- itsestään alkava verenvuoto
- epäsäännöllinen sydämensyke
- maksan toimintahäiriöt

Hyvin harvinaiset

- allerginen reaktio, jonka oireina esiintyy esim. ihottumaa, kutinaa
- angioedeema: kasvojen tai huulten tai kielen turpoamista, hengitysvaikeuksia
- painon/puristuksen tunne rinnassa, joka pahenee eikä häviä
- heikotus, mustelmien ilmaantuminen, kuume ja usein toistuvat infektiot
- jäykkyys

Muita Imprida HCT -hoitoon liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia:

Yleiset:

- epämiellyttävä tunne vatsassa aterian jälkeen
- väsymys
- turvotus
- veren pieni kaliumpitoisuus
- päänsärky
- tiheä virtsaamistarve

Melko harvinaiset:

- nopea sydämen syketiheys
- pyörimisen tunne
- näköhäiriöt
- epämiellyttävä tunne mahassa
- rintakipu
- ureatyypipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuden suureneminen
- suuret veren kalsium-, rasva- tai natriumpitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden pieneneminen
- hengityksen haju
- ripuli
- suun kuivuminen
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- painon nousu
- ruokahalun menetys
- makuaistin häiriöt
- selkäkipu
- nivelten turvotus
- lihaskouristukset/-heikkous/-kipu
- raajojen kipu
- kyvyttömyys joko seistä tai kävellä normaalisti
- heikkous
- koordinaatiokyvyn poikkeavuudet
- huimaus seisomaan noustaessa tai rasituksen jälkeen
- energian puute
- unihäiriöt
- kihelmöinti tai puutuminen
- neuropatia
- uneliaisuus
- äkillinen, ohimenevä tajunnanmenetys
- matala verenpaine seisomaan noustessa
- impotenssi
- yskä
- hengästyneisyys
- kurkun ärsytys

- voimakas hikoilu
- kutina
- laskimon turpoaminen, punoitus ja kipu
- ihon punoitus
- vapina

Tuntematon:

- muutokset munuaisten toimintaa osoittavissa veriarvoissa, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, veren punasolujen vähyys

Pelkän amlodipiinin tai valsartaanin tai hydroklooritiatsidin yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei ole todettu Imprida HCT -tablettien käytön yhteydessä tai havaittu esiintyvyys on ollut suurempi:

Amlodipiini

Yleiset:

- sydämentykytys
- vatsakipu
- pahoinvointi
- uneliaisuus
- kuumat aallot

Melko harvinaiset:

- korvien soiminen
- suolentoiminnan muutokset
- kipu
- painon lasku
- nivelkipu
- vapina
- mielialan vaihtelut
- virtsaamishäiriöt
- virtsaaminen yöllä
- rintojen suureneminen miehillä
- nenän vuotaminen
- hiustenlähtö
- iho-oireet
- punertavat laikut iholla
- ihottuma
- ihon värimuutos

Hyvin harvinaiset:

- veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähyys
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- sydänkohtaus
- mahakalvon tai haiman tulehdus, ienten liikakasvu, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- maksan toimintahäiriöt, joiden yhteydessä esiintyy ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi
- allerginen reaktio, johon liittyy turvotusta syvemmillä ihossa ja hengitysvaikeuksia
- korkea verensokeripitoisuus
- lihasjäykkyyden lisääntyminen
- ihoreaktio, johon liittyy ihon punoitusta ja hilseilyä, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun
- kutiseva ihottuma
- verisuonitulehdus

Tuntematon:

- raajojen jäykkyys ja käsien vapina

Valsartaani

Tuntematon:

- poikkeavuudet veren punasolukokeessa
- tiettyntyyppisten veren valkosolujen ja verihiutaleiden pienet pitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen
- veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
- poikkeavuudet maksan toimintakokeessa
- allerginen reaktio, johon liittyy turvotusta syvemmillä ihossa ja hengitysvaikeuksia
- lihassärky
- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys
- kutina
- ihottuma
- verisuonitulehdus

Hydroklooritiatsidi

Hyvin yleiset:

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus

Yleiset:

- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumipitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio

Harvinaiset:

- pieni verihiutale määrä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- sokerin esiintyminen virtsassa
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- alakuloisuus (masennus)
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi (hemolyyttinen anemia)
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- punertavat laikut iholla
- munuaisten toiminnan häiriöt

Hyvin harvinaiset:

- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia, veren punasolujen poikkeava hajoaminen joko verisuonissa tai muualla elimistössä)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset nopea hengitystiheys (hypokloreeminen alkaloosi)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma; hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskä, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet, keuhkoödeema, pneumoniitti)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppylöitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuntematon:

- heikotus, mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- hengästyminen
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- kuume (pyreksia)

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. IMPRIDA HCT -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Imprida HCT -tabletteja ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä Imprida HCT -pakkausta, jos pakkaus on vahingoittunut.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Imprida HCT sisältää

- Imprida HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospovidoni; vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 4000, talkki, keltainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on ”NVR” ja toisella puolella ”VHL”.

Imprida HCT -tabletteja on saatavana 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä pakkauksina, 280 tabletin monipakkauksina (koostuvat neljästä pakkauksesta, joissa kussakin on 70 tablettia, tai kahdestakymmenestä pakkauksesta, joissa kussakin on 14 tablettia) sekä 56, 98 tai 280 tabletin yksittäisläpipainopakkauksen sisältävinä sairaalapakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Imprida HCT on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Imprida HCT -tabletteja
3. Miten Imprida HCT -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imprida HCT -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IMPRIDA HCT ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Imprida HCT -tabletit sisältävät kolmea lääkeainetta, jotka ovat amlodipiini, valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Kaikki nämä auttavat laskemaan korkeaa verenpainetta.

- Amlodipiini kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”kalsiuminestäjiksi”. Amlodipiini estää kalsiumin siirtymisen verisuonen seinämään ja estää siten verisuonten supistumisen.
- Valsartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”angiotensiini II -reseptorien salpaajiksi”. Keho tuottaa angiotensiini II:ta, joka supistaa verisuonia ja nostaa siten verenpainetta. Valsartaani estää angiotensiini II:n toiminnan.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään (tunnetaan myös ”nesteeno- poistolääkkeinä”). Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten osaltaan verenpainetta.

Yllä mainittu tarkoittaa sitä, että kaikki nämä kolme lääkeainetta estävät verisuonten supistumista, minkä vuoksi verisuonet laajenevat ja verenpaine laskee.

Imprida HCT -tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon aikuisilla potilailla, jotka käyttävät jo ennestään amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia ja jotka voivat hyötyä yhden, kaikkia näitä kolmea lääkeainetta sisältävän, tabletin ottamisesta.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT IMPRIDA HCT -TABLETTEJA

Älä ota Imprida HCT -tabletteja

- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Imprida HCT -tablettien käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos olet **allerginen** (yliherkkä) amlodipiinille, valsartaanille, hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdannaisille (keuhkojen tai virtsateiden infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai Imprida HCT -tablettien jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6, ”Mitä Imprida HCT sisältää”).
Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Imprida HCT -tabletteja ja keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- jos sinulla on maksasairaus, vaurioituneet maksan pienet sappitiehyet (sappikirroosi) aiheuttaen sappinesteen kertymistä maksaan (kolestaasi).
- jos sinulla on **vakavia** munuaisvaivoja tai jos saat dialyysihoitoa.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kalium- tai natriumarvot ovat liian matalat hoidosta huolimatta.
- jos veresi kalsiumarvot ovat liian korkeat hoidosta huolimatta.
- jos sinulla on kihti (virtsahappokiteitä nivelissä).

Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, älä käytä Imprida HCT -tabletteja ja keskustele lääkärisi kanssa.

Ole erityisen varovainen Imprida HCT -tablettien suhteen

- jos veresi kalium- tai magnesiumarvot ovat matalat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten lihaskouristukset, poikkeava sydämen rytmi kanssa).
- jos veresi natriumarvo on matala (yhdessä tai ilman oireiden, kuten väsymys, sekavuus, lihasten nykiminen, kouristukset kanssa).
- jos veresi kalsiumarvot ovat korkeat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu, tiheästi toistuva virtsaaminen, jano, lihaskouristukset, lihasten nykiminen kanssa).
- jos käytät lääkkeitä tai aineita, jotka suurentavat veressä olevan kaliumin määrää. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini. Veren kaliumarvojen tarkistaminen säännöllisin väliajoin saattaa olla välttämätöntä.
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, olet saanut munuaissiirteen tai sinulle on kerrottu, että munuaisvaltimosi ovat ahtautuneet.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa tai sepelvaltimotauti, etenkin jos käytät suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on sydänlihaksen ahtauma ("aortta- tai mitraaliläppästennoosi"), tai että sydänlihas on epänormaalin paksu ("hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia").
- jos sairastat aldosteronismia. Aldosteronismi on sairaus, jossa lisämunuaiset tuottavat liikaa aldosteroni -nimistä hormonia. Jos tämä koskee sinua, Imprida HCT -tablettien käyttöä ei suositella.
- jos sairastat systeeminen lupus erythematosus -nimistä sairautta (kutsutaan myös nimillä "lupus" tai "SLE-tauti").
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesterolin tai triglyseridiarvot ovat korkeat.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos sinulla on ollut allerginen reaktio muille verenpainelääkkeille tai nesteenpoistolääkkeille (eli diureeteille) etenkin, jos sairastat astmaa ja allergiaa.
- jos olet voinut pahoin (oksentelu tai ripuli).
- jos sinulla on huimausta ja/tai pyöräyt Imprida HCT -hoidon aikana, kerro siitä lääkäriille mahdollisimman pian.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoon Imprida HCT-hoidon aloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näkökyvyn huononemiseen.

Jos jokin näistä koskee sinua, käänny lääkärin puoleen.

Kerro lääkäriille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Imprida HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta Raskaus).

Imprida HCT -tablettien käyttöä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei suositella.

Imprida HCT ja iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat)

65-vuotiaat ja vanhemmat potilaat voivat käyttää samaa Imprida HCT -annosta kuin muut aikuiset ja samalla tavoin kuin he ovat jo käyttäneet näitä kolmea lääkeainetta, amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia. Iäkkäiden potilaiden verenpaine on mitattava säännöllisesti etenkin, jos he käyttävät suurinta Imprida HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Lääkäri voi muuttaa annosta tai ryhtyä muihin varotoimiin. Joissakin tapauksissa jonkun lääkkeen käyttö on lopetettava. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Älä käytä samanaikaisesti:

- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke);
- veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini.

Samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen:

- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä);
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia);
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa);
- kouristuksia estävät lääkkeet sekä mielialalääkkeet, joita käytetään epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (esim. karbamatsiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni);
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon);
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon häytettävä lääke);
- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä käytettävä lääke, joka estää hylkimisreaktioita tai muiden sairauksien, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoitoon);
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi;
- digoksiini tai muut digitaalis glykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä);
- verapamiili, diltiatseemi (sydänlääkkeitä);
- jodivarjoaine (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa);
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet, kuten metformiini tai insuliinit);
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli;
- lääkkeitä, jotka kohottavat verensokeriarvoja (beetasalpaajat, diatsoksidi);
- lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkeiden kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressäsi, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressäsi, kuten diureetit (nesteenoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, amfoterisiini tai G-penisilliini;
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini;
- lääkkeitä, joita käytetään HIVin/AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri);
- lääkkeitä, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itakonatsoli);
- ruokatorven haavaumien ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (karbenoksoloni);
- kivun lievittämiseen tai tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet, etenkin tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet); mukaanlukien selektiiviset syklo-oksegenaasi-2:n estäjät (Cox-2 estäjät);
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä);

- nitroglyseriini ja muut nitraatit tai muut ”vasodilataattoreiksi” kutsutut aineet;
- muut korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaanlukien metyylidopa;
- rifampisiini (käytetään esim. tuberkuloosin hoitoon);
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*);
- dantroleeni (infuusio vakaviin ruumiinlämmön poikkeamiin);
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin nautit alkoholia. Alkoholi saattaa aiheuttaa verenpaineen alenemisen liian matalaksi ja/tai lisätä huimauksen tai pyörtymisen mahdollisuutta.

Imprida HCT -tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa

Imprida HCT -tabletteja voi käyttää ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Imprida HCT -tabletteja käyttävien ei tulisi käyttää greippiä tai greippimehua. Tämä johtuu siitä, että greipin tai greippimehun käyttö voi johtaa vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuden lisääntymiseen veressä, mikä voi aiheuttaa Imprida HCT -tablettien verenpainetta alentavan vaikutuksen arvaamattoman lisääntymisen.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Imprida HCT -tablettien käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Imprida HCT -tablettien sijasta. Imprida HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Imprida HCT -tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Muiden korkean verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden tavoin tämä lääke voi aiheuttaa sinulle huimausta. Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. MITEN IMPRIDA HCT -TABLETTEJA OTETAAN

Käytä Imprida HCT -tabletteja juuri sen verran lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tämä auttaa sinua saamaan parhaan hyödyn hoidosta ja vähentää haittavaikutusten riskiä.

Tavanomainen Imprida HCT -annos on **yksi tabletti** vuorokaudessa.

- Tabletit on parasta ottaa aina samaan aikaan päivästä. Aamu on paras ajankohta.
- Ota tabletit vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa Imprida HCT -tabletin ruuan kanssa tai ilman. Älä käytä Imprida HCT -tabletteja yhdessä greipin tai greippimehun kanssa.

Hoitovasteen mukaan lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta.

Jos otat enemmän Imprida HCT -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta Imprida HCT -tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohdat ottaa Imprida HCT -tabletin

Jos unohdat ottaa annoksen tätä lääkettä, ota se heti kun muistat ja jatka sitten hoitoa seuraavasta annoksesta tavanomaiseen aikaan. Jos pian on jo seuraavan annoksen aika, ota vain seuraava tabletti tavanomaisena ajankohtana. **Älä** ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia samalla kertaa) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Imprida HCT -tablettien käytön

Imprida HCT -hoidon lopettaminen voi saada verenpainetautisi pahenemaan. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jatka tämän lääkkeen käyttöä, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi

Verenpainetauti sairastavat eivät usein tunne mitään sairauden merkkejä. Monet tuntevat vointinsa normaaliksi. On hyvin tärkeää, että käytät tätä lääkettä tarkoin lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat hoidosta parhaan tuloksen ja haittavaikutusten vaara pienenee. Huolehdi sovitusta käynneistä lääkärin vastaanotolle, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Imprida HCT -tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä alla olevan esiintymistiheysluokittelun mukaisesti:

hyvin yleiset: yli 1 potilaalla 10:stä

yleiset: 1-10 potilaalla 100:sta

melko harvinaiset: 1-10 potilaalla 1 000:sta

harvinaiset: 1-10 potilaalla 10 000:sta

hyvin harvinaiset: alle 1 potilaalla 10 000:sta

tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa:

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on seuraavia oireita:

Yleiset

- huimaus
- matala verenpaine (heikotuksen tunnetta, outoa epätodellista oloa, äkillinen tajunnanmenetys)

Melko harvinaiset

- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys (munuaisten toiminnan heikkeneminen)

Harvinaiset

- itsestään alkava verenvuoto
- epäsäännöllinen sydämensyke
- maksan toimintahäiriöt

Hyvin harvinaiset

- allerginen reaktio, jonka oireina esiintyy esim. ihottumaa, kutinaa
- angioedeema: kasvojen tai huulten tai kielen turpoamista, hengitysvaikeuksia
- painon/puristuksen tunne rinnassa, joka pahenee eikä häviä
- heikotus, mustelmien ilmaantuminen, kuume ja usein toistuvat infektiot
- jäykkyys

Muita Imprida HCT -hoitoon liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia:

Yleiset:

- epämiellyttävä tunne vatsassa aterian jälkeen
- väsymys
- turvotus
- veren pieni kaliumpitoisuus
- päänsärky
- tiheä virtsaamistarve

Melko harvinaiset:

- nopea sydämen syketiheys
- pyörimisen tunne
- näköhäiriöt
- epämiellyttävä tunne mahassa
- rintakipu
- ureatyypipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuden suureneminen
- suuret veren kalsium-, rasva- tai natriumpitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden pieneneminen
- hengityksen haju
- ripuli
- suun kuivuminen
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- painon nousu
- ruokahalun menetys
- makuaistin häiriöt
- selkäkipu
- nivelten turvotus
- lihaskouristukset/-heikkous/-kipu
- raajojen kipu
- kyvyttömyys joko seistä tai kävellä normaalisti
- heikkous
- koordinaatiokyvyn poikkeavuudet
- huimaus seisomaan noustaessa tai rasituksen jälkeen
- energian puute
- unihäiriöt
- kihelmöinti tai puutuminen
- neuropatia
- uneliaisuus
- äkillinen, ohimenevä tajunnanmenetys
- matala verenpaine seisomaan noustessa
- impotenssi
- yskä
- hengästyneisyys
- kurkun ärsytys

- voimakas hikoilu
- kutina
- laskimon turpoaminen, punoitus ja kipu
- ihon punoitus
- vapina

Tuntematon:

- muutokset munuaisten toimintaa osoittavissa veriarvoissa, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, veren punasolujen vähyys

Pelkän amlodipiinin tai valsartaanin tai hydroklooritiatsidin yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei ole todettu Imprida HCT -tablettien käytön yhteydessä tai havaittu esiintyvyys on ollut suurempi:

Amlodipiini

Yleiset:

- sydämentykytys
- vatsakipu
- pahoinvointi
- uneliaisuus
- kuumat aallot

Melko harvinaiset:

- korvien soiminen
- suolentoiminnan muutokset
- kipu
- painon lasku
- nivelkipu
- vapina
- mielialan vaihtelut
- virtsaamishäiriöt
- virtsaaminen yöllä
- rintojen suureneminen miehillä
- nenän vuotaminen
- hiustenlähtö
- iho-oireet
- punertavat laikut iholla
- ihottuma
- ihon värimuutos

Hyvin harvinaiset:

- veren valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähyys
- epäsäännölliset sydämenlyönnit
- sydänkohtaus
- mahakalvon tai haiman tulehdus, ienten liikakasvu, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- maksan toimintahäiriöt, joiden yhteydessä esiintyy ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi
- allerginen reaktio, johon liittyy turvotusta syvemmillä ihossa ja hengitysvaikeuksia
- korkea verensokeripitoisuus
- lihasjäykkyyden lisääntyminen
- ihoreaktio, johon liittyy ihon punoitusta ja hilseilyä, rakkuloiden muodostuminen huuliin, silmiin tai suuhun
- kutiseva ihottuma
- verisuonitulehdus

Tuntematon:

- raajojen jäykkyys ja käsien vapina

Valsartaani

Tuntematon:

- poikkeavuudet veren punasolukokeessa
- tiettyntyyppisten veren valkosolujen ja verihiutaleiden pienet pitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen
- veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
- poikkeavuudet maksan toimintakokeessa
- allerginen reaktio, johon liittyy turvotusta syvemmillä ihossa ja hengitysvaikeuksia
- lihassärky
- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys
- kutina
- ihottuma
- verisuonitulehdus

Hydroklooritiatsidi

Hyvin yleiset:

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus

Yleiset:

- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumpitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio

Harvinaiset:

- pieni verihiutalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- sokerin esiintyminen virtsassa
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- alakuloisuus (masennus)
- epäsäännölliset sydämenlyönnit

- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi (hemolyyttinen anemia)
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- punertavat laikut iholla
- munuaisten toiminnan häiriöt

Hyvin harvinaiset:

- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia, veren punasolujen poikkeava hajoaminen joko verisuonissa tai muualla elimistössä)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset nopea hengitystiheys (hypokloreeminen alkaloosi)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- ihottuma, kutina, nokkosihottuma; hengitys- tai nielemisvaikeudet, huimaus (yliherkkyysoireet)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskiminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet, keuhkoödeema, pneumoniitti)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppylöitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuntematon:

- heikotus, mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- hengästyminen
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- kuume (pyreksia)

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. IMPRIDA HCT -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Imprida HCT -tabletteja ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä Imprida HCT -pakkausta, jos pakkaus on vahingoittunut.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Imprida HCT sisältää

- Imprida HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia. Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospovidoni; vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 4000, talkki, keltainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on ”NVR” ja toisella puolella ”VFL”.

Imprida HCT -tabletteja on saatavana 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä pakkauksina, 280 tabletin monipakkauksina (koostuvat neljästä pakkauksesta, joissa kussakin on 70 tablettia, tai kahdestakymmenestä pakkauksesta, joissa kussakin on 14 tablettia) sekä 56, 98 tai 280 tabletin yksittäisläpipainopakkauksen sisältävinä sairaalapakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa