

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Hvítar, sporöskjulaga töflur með sniðbrún og kúptar á báðum hliðum, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VCL“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök (essential hypertension) hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa viðunandi blóðþrýstingslækkun með amlodipíni, valsartani og hýdróklórtíazíði (HCT) hvort sem lyfin eru tekin hvert fyrir sig eða tvö í samsettu lyfjaformi og eitt sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur Imprida HCT er ein tafla á sólarhring, sem helst á að taka að morgni.

Áður en skipt er yfir á meðferð með Imprida HCT á að hafa náðst stjórn á blóðþrýsti sjúklings á stöðugum skammti af hverju innihaldsefni fyrir sig þegar þau eru tekin á sama tíma. Skammtur af Imprida HCT skal grundvallast á skammti hvers innihaldsefnis í samsetningunni fyrir sig á þeim tímapunkti sem skipt er yfir.

Stærsti ráðlagði skammtur af Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Imprida HCT handa sjúklingum með þvagþurrð (sjá kafla 4.3) og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsúnarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Vegna valsartan innihaldsins má ekki nota Imprida HCT handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Um sjúklinga sem eru með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi án gallteppu gildir að ráðlagður hámarksskammtur af valsartan er 80 mg og því hentar Imprida HCT ekki þeim sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Hjartabilun og kransæðasjúkdómur

Takmörkuð reynsla er af notkun Imprida HCT, sérstaklega við hámarksskammt, hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

Börn

Notkun Imprida HCT á ekki við hjá börnum (sjúklingar yngri en 18 ára) við ábendingunni háþrýstingur af óþekktri orsök.

Lyfjagjöf

Nota má Imprida HCT með eða án fæðu. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með dálitlu af vatni, á sama tíma sólarhringsins og helst að morgni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, öðrum sulfonamíðafleiðum, dihydropyridinafleiðum eða einhverju hjálparefna.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Skert lifrarstarfsemi, gallskorpulífur eða gallteppa.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m²), þvagþurrð, og sjúklingar í skilunarmedferð.
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Verulegur lágþrýstingur, þar með talið réttstöðulágþrýstingur, kom fram hjá 1,7% sjúklinga sem fengu meðferð með hámarksskammti af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) samanborið við 1,8% sjúklinga sem fengu valsartan/hýdróklórtíazið (320 mg/25 mg), 0,4% sjúklinga sem fengu amlodipín/valsartan (10 mg/320 mg) og 0,2% sjúklinga sem fengu hýdróklórtíazið/amlodipín (25 mg/10 mg) í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting án fylgikvilla.

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Imprida HCT er hafin. Imprida HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

Komi fram verulegur lágþrýstingur í tengslum við Imprida HCT skal leggja sjúklinginn útaf og ef þess gerist þörf skal gefa jafnþrýstið saltvatn með innrennsli í bláæð. Halda má meðferð áfram þegar blóðþrýstingurinn hefur náð jafnvægi.

Breytingar á söltum í sermi

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í samburðarrannsókninni á Imprida HCT jöfnuðust mótverkandi áhrif valsartans 320 mg og hýdróklórtíazíðs 25 mg á kalíum í sermi, um það bil út hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur áhrifin yfirgnæfandi. Mæla skal þéttni salta í sermi með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegar breytingar á söltum.

Mæla skal þéttni salta í sermi, og sérstaklega kalíums, reglulega með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegt ójafnvægi á blóðsöltum, einkum hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti, svo sem skerta nýrnastarfsemi, meðferð með öðrum lyfjum eða sem hafa áður verið með ójafnvægi á blóðsöltum.

Valsartan

Ekki er mælt með samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín o.s.frv.). Fylgjast skal með kalíumþéttni eftir því sem tilefni er til.

Hýdróklórtíazíð

Einungis skal hefja meðferð með Imprida HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur, skal stöðva meðferð með Imprida HCT þar til kalíumþéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Imprida HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Skert nýrnastarfsemi

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Imprida HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi (þar með talið kalíums), kreatíníns og þvagsýru. Ekki má nota Imprida HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmedferð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að breyta skömmtum Imprida HCT handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($GFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m²).

Nýrnaslagæðarþrengsli

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Imprida HCT handa sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin né handa sjúklingum sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli.

Nýrnaígræðsla

Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öryggi við notkun Imprida HCT handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Skert lifrarstarfsemi

Brotthvarf valsartans verður einkum á óbreyttu formi í galli en amlodipin umbrotar mikið í lifur. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi án gallteppu, er hámarks ráðlagður skammtur 80 mg af valsartani og því hentar Imprida HCT ekki þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Hjartabilun og kransæðasjúkdómur

Gera má ráð fyrir að hömlun á renin-angiotensin-aldosteronkerfinu valdi breytingum á nýrnastarfsemi hjá þeim sem eru næmir fyrir slíku. Hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun, en vera má að nýrnastarfsemi þeirra sé háð virkni renin-angiotensin-aldosteronkerfisins, hefur meðferð með angiotensin-converting enzyme (ACE) hemlum og angiotensin viðtakablokkum verið tengd þvagþurrð og/eda versnandi blóðnituraukningu sem (í mjög sjaldgæfum tilvikum) getur leitt til bráðrar nýrnabilunar og/eda dauða. Greint hefur verið frá svipuðum niðurstöðum vegna valsartans.

Í langtíma rannsókn á amlodipini með samanburði við lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA (New York Heart Association Classification) flokkum III og IV, sem ekki var vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin fjölgun tilkynninga um lungnabjúg þrátt fyrir að enginn marktækur munur væri á tíðni versunar hjartabilunar, samanborið við lyfleysu.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem upplýsingar um þessa sjúklinga eru takmarkaðar.

Ósæðar- og míturlökupreglsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um öll önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar-eda míturlökupreglsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angiotensin II viðtakablokkum á meðgöngu. Hjá sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensin II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensin II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Frumkomið aldosteronheilkenni

Ekki ætti að nota angiotensin II viðtakablokkann valsartan handa sjúklingum með frumkomið aldosteronheilkenni vegna þess að sjúkdómurinn hefur áhrif á renin-angiotensinkerfið. Því er ekki ráðlagt að nota Imprida HCT hjá þessum sjúklingum.

Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Aðrar efnaskiptatruflanir

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og aukið þétni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkislyfja til inntöku.

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Imprida HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar. Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Imprida HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Imprida HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Ljósæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósæmisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Imprida HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennið eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða viku frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps.

Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíazíðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

Almenn atriði

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmi fyrir öðrum angiotensín II viðtakablokkum. Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði er líklegra hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf hafa verið gerðar með Imprida HCT Þess vegna eru í þessum kafla einungis tilgreindar milliverkanir við önnur lyf sem þekktar eru fyrir hvert virku innihaldsefnanna fyrir sig.

Engu að síður er mikilvægt að hafa í huga að Imprida HCT getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Valsartan og HCT	Lítíum	Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á sermisþéttni lítíums og eiturverkunum, við samhliða notkun með ACE hemlum og tíazíðum, þar með talið hýdróklórtíazíði. Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir reynsla af samhliða notkun valsartans og lítíums er ekki mælt með slíkri samhliða notkun. Ef nauðsynlegt er að nota bæði lyfin er mælt með ítarlegu eftirliti með sermisþéttni lítíums (sjá kafla 4.4).
Valsartan	Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og annað sem getur hækkað kalíumþéttni	Ef samhliða valsartani er talið nauðsynlegt að nota lyf sem hefur áhrif á kalíumþéttni er mælt með tíðu eftirliti með plasmþéttni kalíums.
Amlodipín	Greipaldín eða greipaldínsafi	Notkun amlodípíns með greipaldíni eða greipaldínsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Gæta þarf varúðar við samhliða notkun

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Amlodipín	<i>CYP3A4</i> hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Notkun amlodípíns samtímis öflugum eða miðlungi öflugum <i>CYP3A4</i> hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltíazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodípíni marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.
	<i>CYP3A4</i> hvatar (flogaveikilyf [t.d. carbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampícín, <i>Hypericum perforatum</i> [jóhannesarjurt])	Engin gögn liggja fyrir um áhrif <i>CYP3A4</i> -hvata á amlodipín. Samtímis notkun <i>CYP3A4</i> -hvata (t.d. rifampícín, <i>Hypericum perforatum</i>) getur leitt til minnkaðrar plasmþéttni amlodípíns. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodípíns og <i>CYP3A4</i> -hvata.
	<i>Simvastatín</i>	Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodípíni og 80 mg af simvastatíni olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatíni samanborið við notkun simvastatíns eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatíns við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodípíni.

	<i>Dantrolen (innrennsli)</i>	Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamíls og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipíns hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.
Valsartan og HCT	<i>Bólguþeyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cyklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra (>3 g/sólarhring) og ósértæk bólguþeyðandi verkjalyf (NSAID)</i>	Bólguþeyðandi verkjalyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif bæði angiotensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin samhliða. Ennfremur getur samhliða notkun Imprida HCT og bólguþeyðandi verkjalyfja leitt til versunar nýrnastarfsemi og aukið sermispéttni kalíums. Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.
Valsartan	<i>Hemlar á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir)</i>	Niðurstöður <i>in vitro</i> rannsóknar á lifrarvef úr mönnum benda til þess að valsartan sé hvarfefni upptökuflutningspróteinsins OATP1B1 og útflæðisflutningspróteinsins MRP2, í lifrarfrumum. Samhliða notkun með hemlum á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir) getur aukið útsetningu fyrir valsartani.
HCT	<i>Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf</i>	Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenavirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.
	<i>Amantadin</i>	Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.
	<i>Andkólnírvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar</i>	Andkólnírvirk lyf (t.d. atropín, biperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisapríd, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða.
	<i>Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)</i> – <i>Metformín</i>	Tíazíð geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja. Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs.
	<i>Beta-blokkar og diazoxíd</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíds.
	<i>Ciclosporín</i>	Samhliða meðferð með ciclosporíni getur aukið hættu á óhóflega miklu magni þvagsýru í sermi og þvagsýrugigtarkvillum.

<i>Frumueyðandi lyf</i>	Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.
<i>Digitalisglýkósíðar</i>	Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.
<i>Skuggaefni sem innihalda joð</i>	Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hætta á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda joð. Leiðréttu skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.
<i>Jónaskiptaresín</i>	Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.
<i>Lyf sem hafa áhrif á kalíumpéttni í sermi</i>	Samhliða gjöf kalíumlosandi þvagræsilyfja, barkstera, hægðalyfja, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericins, carbenoxolons, penicillins G og salicylsýruafleiða eða lyfja við hjartsláttaróreglu geta aukið kalíumlækkandi áhrif hýdróklórtíaziðs. Ef nota á þessi lyf ásamt samsetningu amlodipins/valsartans/hýdróklórtíaziðs er mælt með að fylgst sé með kalíumpéttni í plasma.
<i>Lyf sem hafa áhrif á natríumpéttni í sermi</i>	Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.
<i>Lyf sem gætu valdið torsades de pointes</i>	Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið <i>torsades de pointes</i> , sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.
<i>Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt (probenecid, sulfipyrazon og allopurinol)</i>	Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecids eða sulfipyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.
<i>Metyldopa</i>	Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.
<i>Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun (t.d. tubocurarin)</i>	Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun curareafleiðna.
<i>Önnur lyf við háum blóðþrýstingi</i>	Tíazið auka blóðþrýstingslækkandi verkun annara blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. guanetidíns, metýldópa, betablokka, æðavíkkandi lyfja, kalsíumgangaloka, ACE hemla, angíótensín viðtakahemla og renínhemla með beina verkun).

<i>Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalin og adrenalin)</i>	Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.
<i>D-vítamín og kalsíumsölt</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhöfs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnaþiplum.

Engar milliverkanir

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Valsartan	<i>Önnur</i> (cimetidin, warfarin, furosemíð, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazið, amlodipin, glibenclamid)	Í rannsóknum á lyfjamilliverkunum með valsartani einu og sér hefur engar milliverkana sem máli skipta í klínísku tilliti orðið vart milli valsartans og einhvers eftirfarandi lyfja: cimetidin, warfarin, furosemíð, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazið, amlodipin, glibenclamid. Sum þessara lyfja geta milliverkað við hýdróklórtíazið hluta Imprida HCT (sjá milliverkanir sem tengjast HCT).
Amlodipin	<i>Annað</i>	Amlodipin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, digoxíns, warfaríns eða ciclosporíns í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Amlodipin

Öryggi við notkun amlodipíns á meðgöngu er ekki þekkt. Í dýrarannsóknum sáust eitiráhrif á æxlun við háa skammta (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er aðeins ráðlögð ef ekki finnst annar öruggur meðferðarmöguleiki og ef sjálfur sjúkdómurinn hefur í för með sér meiri hættu fyrir heilsu móðurinnar og fóstursins.

Valsartan

Notkun angiotensín II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II viðtakablokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna á hættu á vansköpunum í kjölfar útsetningar fyrir ACE hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki staðfest slíka hættu. Þó er ekki hægt að útiloka lítilliga aukna áhættu. Á meðan engar niðurstöður liggja fyrir úr faraldsfræðilegum samanburðarrannsóknum hvað varðar áhættu í tengslum við notkun angiotensín II viðtakablokka, má vera að svipuð hættu sé til staðar fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensín II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á.

Þekkt er að útsetning fyrir angiotensin II viðtakablokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu eykur líkur á fósturskemmdum (skertri nýrnastarfsemi, legvatnsbresti, seinkaðri beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkunum á nýbura (nýrnabilun, lágþrýsting, kalíumhækkun í blóði) (sjá kafla 5.3).

Hafi þunguð kona notað angiotensin II viðtakablokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Börn mæðra sem notuðu angiotensin II viðtakablokka á meðgöngu skulu vera undir nánu eftirliti hvað varðar lágþrýsting (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazíð

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíazíði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíazíðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fóstri eða nýbura.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Engin reynsla er af notkun Imprida HCT hjá þunguðum konum. Samkvæmt fyrirbyggjandi gögnum um innihaldsefnin er notkun Imprida HCT ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu og lyfið má alls ekki nota á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagið

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun valsartans og/eða amlodipins við brjóstagið.

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Stórir skammtar af tíazíðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun. Ekki er mælt með að nota Imprida HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Imprida HCT skal nota eins litla skammta og hægt er. Æskilegra er að nota aðra meðferð þar sem nánari upplýsingar um öryggi hjá konum með barn á brjósti liggja fyrir um, einkum þegar um er að ræða brjóstagið handa nýburum eða fyrirburum.

Frjósemi

Engar klínískar frjósemisrannsóknir hafa verið gerðar með Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan hafði engar aukaverkanir á æxlunarhæfni rotta, hvorki karlkyns né kvenkyns, við skammta til inntöku sem voru allt að 200 mg/kg/sólarhring. Sá skammtur er 6 faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við 320 mg sólarhringsskammt til inntöku og 60 kg sjúkling).

Amlodipin

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal haft í huga að stundum geta komið fram sundl og þreyta.

4.8 Aukaverkanir

Neðangreindar upplýsingar varðandi öryggi Imprida HCT byggjast á klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið á Imprida HCT og þekktum upplýsingum um öryggi hvers innihaldsefnis fyrir sig, þ.e. amlodipins, valsartans og hýdróklórtíaziðs.

Upplýsingar um Imprida HCT

Lagt hefur verið mat á öryggi Imprida HCT við hámarksskammt þess, sem er 10 mg/320 mg/25 mg, í einni skammtíma (8 vikna) klínískri samanburðarrannsókn hjá 2.271 sjúklingi, þar af fengu 582 valsartan í samsetningu með amlodipini og hýdróklórtíaziði. Aukaverkanir voru almennt vægar og tímabundnar og sjaldan þurfti að hætta meðferð vegna þeirra. Í þessari klínísku samanburðarrannsókn með virkum samanburði voru sundl og lágþrýstingur (0,7%) algengustu ástæður þess að hætta þurfti meðferð með Imprida HCT.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur komu ekki fram neinar nýjar marktækar eða óvæntar aukaverkanir af þriggja lyfja meðferðinni samanborið við þekktar aukaverkanir af meðferð með lyfjunum einum sér eða tveggja lyfja samsetningum.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur voru breytingar á rannsóknastofugildum sem komu fram í tengslum við Imprida HCT samsetninguna, minniháttar og í samræmi við lyfjafræðilegan verkunarmáta lyfjanna hvers fyrir sig. Valsartan hlutinn í þriggja lyfja samsetningunni dró úr blóðkalíumlækkandi áhrifum hýdróklórtíaziðs.

Eftirtaldar aukaverkanir, sem tilgreindar eru samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni, tengjast Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) og amlodipini, valsartani og HCT hverju fyrir sig. Mjög algengar: $\geq 1/10$, algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$, koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Blóð og eitlar	Kyrningaleysi, beinmergsbæling	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Lækkun blóðrauða og blóðkornaskila	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Rauðalosblóðleysi	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Hvítfrumnafæð	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Daufkyrningafæð	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
	Vanmyndunarblóðleysi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Koma örsjaldan fyrir

Efnaskipti og næring	Lystarleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Blóðkalsíumhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðsykurshækkun	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðfituhækkun	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þvagsýruhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Blóðlýting af völdum blóðklóriðlækkunar	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Blóðkalíumlækkun	Algengar	--	--	Mjög algengar
	Blóðmagnesiumlækkun	--	--	--	Algengar
	Blóðnatríumlækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Versnun sykkurefnaskipta	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Þunglyndi	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Svefnleysi/svefn-truflanir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Skapsveiflur	--	Sjaldgæfar	--	--
Taugakerfi	Röskun á samhæfingu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Sundl	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Stöðubundið sundl, sundl við áreynslu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breytingar á bragðskyni	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Utanstrýtuheilkenni	--	Tíðni ekki þekkt	--	--
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Ofstæling	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Dofi/náladofi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Úttaugakvilli, taugakvilli	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Svefnhöfgi	Sjaldgæfar	Algengar	--	--
	Yfirlið	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Skjálfti	--	Sjaldgæfar	--	--
Augu	Bráð þrönghornsgláka	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Sjónskerðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
Eyru og vöfundarhús	Suð fyrir eyrum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Svimi	Sjaldgæfar	--	Sjaldgæfar	--
Hjarta	Hjartsláttarónot	--	Algengar	--	--
	Hraðsláttur	Sjaldgæfar	--	--	--
	Hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatif)	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Hjartadrep	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--

Æðar	Roði í húð	--	Algengar	--	--
	Lágbrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Réttstöðulágbrýstingur	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Bláæðabólga, segabláæðabólga	Sjaldgæfar	--	--	--
	Æðabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	--
	Mæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Andnauð, lungnabjúgur, lungnabólga	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Nefslímubólga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Erting í hálsi	Sjaldgæfar	--	--	--
Meltingarfæri	Óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Slæm lykt frá munni	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breyting á hægðavenjum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hægðatregða	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð matarlyst	--	--	--	Algengar
	Niðurgangur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Meltingartruflanir	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Magabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ofvöxtur tannholds	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	--	Algengar
	Brisbólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
Lifur og gall	Hækkun lifrarensíma, þ.m.t. bilirubíns í sermi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Lifrabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Gallteppa í lifur, gula	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar

Húð og undirhúð	Hárlos	--	Sjaldgæfar	--	
	Ofsabjúgur	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Regnbogaroðapot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Tíðni ekki þekkt
	Útþot	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsvitnun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Ljósnaemisviðbrögð*	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Purpuri	--	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Útbrot	--	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Algengar
	Mislitun húðar	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsakláði og annars konar útbrot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Algengar
	Æðabólga með drepri og drep í húðþekju	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Bakverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Liðbólgur	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvakippir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vöðvaslappleiki	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvaverkir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Verkir í útlimum	Sjaldgæfar	--	--	--
Nýru og þvaghæri	Aukning kreatínins í sermi	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Truflun á þvagliátum		Sjaldgæfar		
	Næturmiga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Óeðlilega tíð þvagliát	Algengar	Sjaldgæfar		
	Skert nýrnastarfsemi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Bráð nýrnabilun	Sjaldgæfar	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi	--	--	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
Æxlunarfæri og brjóst	Getuleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
	Brjóstastækkun hjá körlum		Sjaldgæfar	--	--

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Gangstol, gangtruflanir	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þröttleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vanlíðan, slappleiki	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Preyta	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar	--
	Brjóstverkur sem ekki tengist hjarta	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þjúgur	Algengar	Algengar	--	--
	Verkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hiti	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Aukning lípiða		--		Mjög algengar
	Aukning köfnunarefnis úr þvagefni í blóði (BUN)	Sjaldgæfar	--	--	--
	Aukin þvagsýra í blóði	Sjaldgæfar	--	--	
	Sykurmiga				Mjög sjaldgæfar
	Kalíumlækkun í sermi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Kalíumhækkun í sermi	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Þyngdaraukning	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þyngdartap	--	Sjaldgæfar	--	--

* Sjá kafla 4.4 Ljósæmi

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun með Imprida HCT. Helsta einkenni ofskömmtnunar með valsartani er hugsanlega mikill lágþrýstingur með sundli. Ofskömmtnun með amlodipini getur leitt til mikillar útlægrar æðavíkkunar og hugsanlega hraðsláttar vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og hugsanlega langvinnum lágþrýstingi sem getur meðal annars endað í losti og verið banvænn, í tengslum við meðferð með amlodipini.

Meðferð

Amlodipin/Valsartan/Hydróklórtíazíð

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmtnunar með Imprida HCT krefst inngríps til stuðnings við hjarta og blóðrás, þ.m.t. ört eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, útlimum haldið í hárrí stellingu og eftirlit með blóðrúmmáli og þvagmyndun. Æðaherpandi lyf gæti komið að gagni við að ná upp æðaspennu og blóðþrýstingi, svo framarlega sem ekki er frábending fyrir slíkri notkun. Gjóf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Amlodipin

Ef skammt er um liðið frá því lyfið var tekið inn má íhuga að framkalla uppköst eða beita magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjóf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, tafarlaust eða allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins, dregur marktækt úr frásogi amlodipins. Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja amlodipin með blóðskilun.

Valsartan

Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja valsartan með blóðskilun.

Hýdróklórtíazið

Ofskömmun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmunar eru ógleði og svefnhöfði. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum.

Ekki hefur verið ákvarðað að hve miklu leyti hægt sé að fjarlægja hýdróklórtíazið með blóðskilun

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiotensin II viðtakablokkar, óblandaðir (valsartan), í samsetningu með dihydropyridínafleiðum (amlodipín) og þvagræsilyfjum af flokki tíaziða (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09DX01.

Í Imprida eru þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf sem með mismunandi verkunarmáta lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: Amlodipín tilheyrir flokki kalsíumgangaloka, valsartan tilheyrir flokki angiotensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun.

Amlodipín/Valsartan/Hýdróklórtíazið

Imprida HCT var rannsakað í tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með háþrýsting. Samtals 2.271 sjúklingur með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting (meðal slagbils-/þanbilsþrýstingur var 170/107 mmHg) fékk meðferð með amlodipíni/valsartani/hýdróklórtíaziði 10 mg/320 mg/25 mg, valsartani/hýdróklórtíaziði 320 mg/25 mg, amlodipíni/valsartani 10 mg/320 mg eða hýdróklórtíaziði/amlodipíni 25 mg/10 mg. Í upphafi rannsóknarinnar fengu sjúklingarnir ávísað lægri skömmum af samsetningunni sem þeir fengu meðferð með og voru skammtarnir auknir smám saman þar til fullum meðferðarskammti var náð á 2. viku.

Á 8. viku var meðal lækkun á slagbils-/þanbilsþrýstingi 39,7/24,7 mmHg hjá þeim sem fengu Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazið, 33,5/21,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipín/valsartan og 31,5/19,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipín/hýdróklórtíazið. Meðferðin með þriggja lyfja samsetningunni hafði tölfærðilega yfirburði yfir meðferð með öllum þremur tveggja lyfja samsetningunum hvað varðar lækkun á þanbils- og slagbilsþrýstingi. Lækkun slagbils-/þanbilsþrýstings hjá þeim sem fengu Imprida HCT var 7,6/5,0 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazið, 6,2/3,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipín/valsartan og 8,2/5,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipín/hýdróklórtíazið. Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif komu fram 2 vikum eftir að meðferð með hámarksskammti af Imprida HCT hófst. Tölfærðilega herra hlutfall sjúklinga náði stjórn á blóðþrýstingi (<140/90 mmHg) með Imprida HCT (71%) samanborið við allar hinar þrjár tveggja lyfja meðferðirnar, hverja fyrir sig (45-54%) ($p<0,0001$).

Þegar sjónum var beint að skráningu ferliblóðþrýstings með síríta (ambulatory blood pressure monitoring), hjá undirhópi 283 sjúklinga, komu fram klínískir og tölfærðilegir yfirburðir hvað varðar lækkun á 24 klukkustunda slagbils- og þanbilsþrýstingi hjá þeim sem fengu þriggja lyfja meðferðina, samanborið við meðferð með valsartani/hýdróklórtíaziði, valsartani/amlodipíni og hýdróklórtíaziði/amlodipíni.

Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Imprida HCT kemur í veg fyrir að kalsíumjónir komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridíns og bindiset sem ekki binda dihydropyridín. Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings í útafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Valsartan

Valsartan er öflugur, sértækur angiotensín II viðtakablokki sem er virkur eftir inntöku. Það hefur sértæka verkun á AT₁ undirflokk viðtaka en þekkt áhrif angiotensín II verða fyrir tilstilli hans.

Notkun valsartans handa sjúklingum með háþrýsting veldur lækkun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni.

Eftir notkun staks skammts kemur blóðþrýstingslækkandi verkun fram hjá flestum sjúklingum innan 2 klst. og hámarkslækkun blóðþrýstings næst innan 4-6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta næst hámarkslækkun blóðþrýstings, hvaða skammts sem er, yfirleitt innan 2-4 vikna.

Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hasækniviðtaki í nýrnabarki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na⁺Cl⁻ dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl⁻ bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagræsingum sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldósteróns og kalíumtaps í þvagi, sem og minnkunar á kalíum í sermi.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Imprida HCT hjá öllum undirhópum barna við frumkomnum háþrýstingi. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Línulegt samhengi

Lyfjahvörf amlodipins, valsartans og hýdróklórtíaziðs eru línuleg.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazið

Eftir inntöku Imprida HCT hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum næst hámarks plasmabéttni amlodipins á 6-8 klukkustundum, valsartans á 3 klukkustundum og hýdróklórtíaziðs á 2 klukkustundum. Hraði og magn frásogs amlodipins, valsartans og hýdróklórtíaziðs úr Imprida HCT er það sama og þegar lyfin eru gefin hvert fyrir sig.

Amlodipin

Frásog: Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Reiknað hefur verið út að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

Dreifing: Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

Umbrot: Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni.

Útskilnaður: Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga. 10% af amlodipini sjálfu og 60% af umbrotsefnum amlodipins skiljast út í þvagi.

Valsartan

Frásog: Eftir inntöku valsartans eins sér næst hámarksþéttni valsartans í plasma á 2-4 klst. Heildaraðgengi valsartans er að meðaltali 23%. Fæða dregur úr útsetningu (metið á grundvelli AUC) fyrir valsartani um u.þ.b. 40% og minnkar hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um u.þ.b. 50%, enda þótt plasmapéttni valsartans sé sambærileg 8 klst. eftir inntöku hjá bæði þeim hópnum sem var fastandi og þeim sem ekki var fastandi. Þessi minnkun AUC tengist hins vegar ekki klínískt marktækri minnkun meðferðarverkunar og því má nota valsartan með mat eða án.

Dreifing: Dreifingarrúmmál valsartans við jafnvægi, eftir notkun í bláæð, er um það bil 17 lítrar, sem bendir til þess að valsartan dreifist ekki mikið til vefja. Valsartan er mikið bundið sermispróteinum (94-97%), einkum albumini í sermi.

Umbrot: Valsartan umbrotnar ekki mikið, því einungis um það bil 20% af gefnum skammti endurheimtist sem umbrotsefni. Lág þéttni hýdroxýumbrotsefnis hefur mælst í plasma (innan við 10% af AUC fyrir valsartan). Þetta umbrotsefni er lyfjafæðilega óvirkt.

Útskilnaður: Brotthvarf valsartans verður einkum í hægðum (um það bil 83% skammtsins) og þvagi (um það bil 13% skammtsins), aðallega í óbreyttu formi. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun valsartans úr plasma um það bil 2 l/klst. og nýrnaúthreinsunin er 0,62 l/klst. (um það bil 30% af heildarúthreinsun). Helmingunartími valsartans er um það bil 6 klst.

Hýdróklórtíazíð

Frásog: Frásog hýdróklórtíazíðs eftir inntöku er hratt (t_{max} um 2 klukkustundir). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásog hýdróklórtíazíðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíazíðs er 70% eftir inntöku.

Dreifing: Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazíð í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúminu í sermi. Hýdróklórtíazíð safnast einnig upp í rauðu blóðkornunum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

Umbrot: Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi.

Útskilnaður: Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára)

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Hámarksþéttni amlodipins í plasma næst á svipuðum tíma hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til hægari úthreinsunar amlodipins sem leiðir til stækkunar flatarmáls undir ferli (AUC) og lengri helmingunartíma brotthvarfs. Meðaltalsgildi almenns (systemic) AUC fyrir valsartan er yfir 70% hærra hjá öldruðum en ungum og skal því gæta varúðar þegar skammtar eru stækkaðir.

Almenn útsetning fyrir valsartani er örlítið meiri hjá öldruðum samanborið við unga einstaklinga, en ekki hefur verið sýnt fram á að þetta sé klínískt mikilvægt.

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíaziðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfboðaliða.

Þar sem öll þrjú virku innihaldsefnin þolast jafn vel hjá yngri og eldri sjúklingum, er ráðlagt að nota venjulega skammta (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins. Eins og gera má ráð fyrir varðandi lyf sem um gildir að nýrnaúthreinsun er einungis 30% af heildarúthreinsun úr plasma, kom ekki fram neitt gagnkvæmt samband milli nýrnastarfsemi og almennrar (systemic) útsetningar fyrir valsartani.

Sjúklingar með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi mega því fá venjulegan upphafsskammt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazið og hraði útskilnaðar með því minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazið. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Imprida HCT handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmeðferð (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan, langvarandi lifrarsjúkdóm er útsetning (metið á grundvelli gilda AUC) fyrir valsartani að meðaltali tvöföld á við það sem gerist hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (parað miðað við aldur, kyn og líkamsþyngd). Skert lifrastarfsemi er frábending við notkun Imprida HCT vegna þess að það inniheldur valsartan (sjá kafla 4.2 og 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazið

Í margskonar forklínískum rannsóknum á öryggi sem gerðar voru hjá nokkrum dýrategundum á amlodipini, valsartani, hýdróklórtíaziði, valsartani/hýdróklórtíaziði, amlodipini/valsartani og amlodipini/valsartani/hýdróklórtíaziði (Imprida HCT), kom ekkert fram sem benti til almennra eiturverkana eða eiturverkana á markliffæri sem hafði slæm áhrif á þróun Imprida HCT til klínískrar notkunar hjá mönnum.

Forklínískar rannsóknir á öryggi sem stóðu yfir í allt að 13 vikur voru gerðar á amlodipini/valsartani/hýdróklórtíaziði hjá rottum. Samsetningin olli viðbúinni fækkun rauðra blóðkorna (blóðkorna, blóðrauða, blóðkornaskila og netfrumna), aukningu þvagefnis í sermi, aukningu kreatínins í sermi, aukningu kalíums í sermi, ofvexti juxtaglomerular frumna í nýrum og staðbundnum fleiðrum í kirtilmaga rotta. Allar þessar breytingar gengu til baka eftir 4 vikna batatímabil og voru taldar vera ýkt lyfhrif.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazið samsetningin var ekki rannsökuð með tilliti til eiturverkana á erfðæfni eða krabbameinsvaldandi áhrifa þar sem ekkert benti til milliverkana milli þessara lyfja, sem hafa lengi verið á markaði. Amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazið hafa hins vegar verið rannsökuð hvert í sínu lagi með tilliti til eiturverkana á erfðæfni eða krabbameinsvaldandi áhrifa og voru niðurstöðurnar neikvæðar.

Amlodipin

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamspýngd sjúklings sé 50 kg

Valsartan

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Hjá rottum reyndust skammtar, sem ollu eiturverkunum á mæður (600 mg/kg/dag) og gefnir voru á síðustu dögum meðgöngu og meðan afkvæmin voru höfð á spena, hafa í för með sér skemmri lifun, minni þyngdaraukningu og seinkaðan þroska (los á úteyra og op á hlust) hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6). Þessir skammtar hjá rottum (600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í öðrum rannsóknum á öryggi en klínískum rannsóknum höfðu stórir skammtar af valsartani (200 til 600 mg/kg líkamsþyngdar) hjá rottum í för með sér lækkun á gildum rauðra blóðfrumna (rauð blóðkorn, blóðrauði, blóðkornaskil) og vísbendingar um breytingar á nýrnablóðflæði (lítið eitt aukið þvagefni í plasma og ofvöxt og lútsækni (basophilia) í nýrnapiplum hjá karldýrum). Þessir skammtar hjá rottum (200 til 600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 6 og 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m^2 (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í silkiöpum höfðu svipaðir skammtar í för með sér hliðstæðar breytingar, en þó alvarlegri, sérstaklega í nýrunum þar sem breytingarnar þróuðust í nýrnakvilla (nephropathy) sem hafði í för með sér hækkun á þvagefni og kreatíníni.

Ofvöxtur jústaglómérúlarfrumna í nýrum kom einnig fram hjá báðum tegundunum. Allar breytingar voru taldar stafa af lyfjafræðilegri verkun valsartans sem veldur langvarandi lágþrýstingi, sérstaklega hjá silkiöpum. Ofvöxtur jústaglómérúlarfrumna í nýrum virðist ekki skipta neinu máli hjá mönnum sem fá meðferðarskammta af valsartani.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa

Crospovidon

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa

Títantvíoxíð (E171)

Macrogol 4000

Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC þynnur. Ein þynna inniheldur 7, 10 eða 14 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 20 öskjum, sem hver inniheldur 14 töflur.

PVC/PVDC rifgataðar stakskammtaþynnur til notkunar á sjúkrahúsum:

Pakkningastærðir: 56, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 4 öskjum, sem hver inniheldur 70 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/001-012

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGAFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

15.10.2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Fölgular, sporöskjulaga töflur með sniðbrún og kúptar á báðum hliðum, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VDL“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök (essential hypertension) hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa viðunandi blóðþrýstingslækkun með amlodipini, valsartani og hýdróklórtíazíði (HCT) hvort sem lyfin eru tekin hvert fyrir sig eða tvö í samsettu lyfjaformi og eitt sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur Imprida HCT er ein tafla á sólarhring, sem helst á að taka að morgni.

Áður en skipt er yfir á meðferð með Imprida HCT á að hafa náðst stjórn á blóðþrýsti sjúklings á stöðugum skammti af hverju innihaldsefni fyrir sig þegar þau eru tekin á sama tíma. Skammtur af Imprida HCT skal grundvallast á skammti hvers innihaldsefnis í samsetningunni fyrir sig á þeim tímapunkti sem skipt er yfir.

Stærsti ráðlagði skammtur af Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Imprida HCT handa sjúklingum með þvagþurrð (sjá kafla 4.3) og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsúunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Vegna valsartan innihaldsins má ekki nota Imprida HCT handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Um sjúklinga sem eru með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi án gallteppu gildir að ráðlagður hámarksskammtur af valsartan er 80 mg og því hentar Imprida HCT ekki þeim sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Hjartabilun og kransæðasjúkdómur

Takmörkuð reynsla er af notkun Imprida HCT, sérstaklega við hámarksskammt, hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

Börn

Notkun Imprida HCT á ekki við hjá börnum (sjúklingar yngri en 18 ára) við ábendingunni háþrýstingur af óþekktri orsök.

Lyfjagjöf

Nota má Imprida HCT með eða án fæðu. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með dálitlu af vatni, á sama tíma sólarhringsins og helst að morgni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, öðrum sulfonamíðafleiðum, dihydropyridinafleiðum eða einhverju hjálparefna.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Skert lifrarstarfsemi, gallskorpulífur eða gallteppa.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m²), þvagþurrð, og sjúklingar í skilunarmedferð.
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Verulegur lágþrýstingur, þar með talið réttstöðulágþrýstingur, kom fram hjá 1,7% sjúklinga sem fengu meðferð með hámarksskammti af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) samanborið við 1,8% sjúklinga sem fengu valsartan/hýdróklórtíazið (320 mg/25 mg), 0,4% sjúklinga sem fengu amlodipín/valsartan (10 mg/320 mg) og 0,2% sjúklinga sem fengu hýdróklórtíazið/amlodipín (25 mg/10 mg) í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting án fylgikvilla.

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Imprida HCT er hafin. Imprida HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

Komi fram verulegur lágþrýstingur í tengslum við Imprida HCT skal leggja sjúklinginn útaf og ef þess gerist þörf skal gefa jafnþrýstið saltvatn með innrennsli í bláæð. Halda má meðferð áfram þegar blóðþrýstingurinn hefur náð jafnvægi.

Breytingar á söltum í sermi

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í samburðarrannsókninni á Imprida HCT jöfnuðust mótverkandi áhrif valsartans 320 mg og hýdróklórtíazíðs 25 mg á kalíum í sermi, um það bil út hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur áhrifin yfirgnæfandi. Mæla skal þéttni salta í sermi með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegar breytingar á söltum.

Mæla skal þéttni salta í sermi, og sérstaklega kalíums, reglulega með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegt ójafnvægi á blóðsöltum, einkum hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti, svo sem skerta nýrnastarfsemi, meðferð með öðrum lyfjum eða sem hafa áður verið með ójafnvægi á blóðsöltum.

Valsartan

Ekki er mælt með samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín o.s.frv.). Fylgjast skal með kalíumþéttni eftir því sem tilefni er til.

Hýdróklórtíazíð

Einungis skal hefja meðferð með Imprida HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkðóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur, skal stöðva meðferð með Imprida HCT þar til kalíumþéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Imprida HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Skert nýrnastarfsemi

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Imprida HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi (þar með talið kalíums), kreatíníns og þvagsýru. Ekki má nota Imprida HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmedferð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að breyta skömmtum Imprida HCT handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($GFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m²).

Nýrnaslagæðarþrengsli

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Imprida HCT handa sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin né handa sjúklingum sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli.

Nýrnaígræðsla

Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öryggi við notkun Imprida HCT handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Skert lifrarstarfsemi

Brotthvarf valsartans verður einkum á óbreyttu formi í galli en amlodipin umbrotnar mikið í lifur. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi án gallteppu, er hámarks ráðlagður skammtur 80 mg af valsartani og því hentar Imprida HCT ekki þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Hjartabilun og kransæðasjúkdómur

Gera má ráð fyrir að hömlun á renin-angiotensin-aldosteronkerfinu valdi breytingum á nýrnastarfsemi hjá þeim sem eru næmir fyrir slíku. Hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun, en vera má að nýrnastarfsemi þeirra sé háð virkni renin-angiotensin-aldosteronkerfisins, hefur meðferð með angiotensin-converting enzyme (ACE) hemlum og angiotensin viðtakablokkum verið tengd þvagþurrð og/eða versnandi blóðnituraukningu sem (í mjög sjaldgæfum tilvikum) getur leitt til bráðrar nýrnabilunar og/eða dauða. Greint hefur verið frá svipuðum niðurstöðum vegna valsartans.

Í langtíma rannsókn á amlodipini með samanburði við lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA (New York Heart Association Classification) flokkum III og IV, sem ekki var vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin fjölgun tilkynninga um lungnabjúg þrátt fyrir að enginn marktækur munur væri á tíðni versnunar hjartabilunar, samanborið við lyfleysu.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem upplýsingar um þessa sjúklinga eru takmarkaðar.

Ósæðar- og míturlokubrenslis-, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um öll önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslis eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angiotensin II viðtakablokkum á meðgöngu. Hjá sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensin II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensin II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Frumkomið aldosteronheilkenni

Ekki ætti að nota angiotensin II viðtakablokkann valsartan handa sjúklingum með frumkomið aldosteronheilkenni vegna þess að sjúkdómurinn hefur áhrif á renin-angiotensinkerfið. Því er ekki ráðlagt að nota Imprida HCT hjá þessum sjúklingum.

Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Aðrar efnaskiptatruflanir

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkislyfja til inntöku.

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Imprida HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar. Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Imprida HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Imprida HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Ljósnæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósnaemisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Imprida HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennið eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða viku frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps.

Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíazíðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

Almenn atriði

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmi fyrir öðrum angiotensín II viðtakablokkum. Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði er líklegra hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf hafa verið gerðar með Imprida HCT Þess vegna eru í þessum kafla einungis tilgreindar milliverkanir við önnur lyf sem þekktar eru fyrir hvert virku innihaldsefnanna fyrir sig.

Engu að síður er mikilvægt að hafa í huga að Imprida HCT getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Valsartan og HCT	Lítíum	Greint hefur verið frá afturkræftri aukningu á sermisþéttni lítíums og eiturverkunum, við samhliða notkun með ACE hemlum og tíazíðum, þar með talið hýdróklórtíazíði. Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir reynsla af samhliða notkun valsartans og lítíums er ekki mælt með slíkri samhliða notkun. Ef nauðsynlegt er að nota bæði lyfin er mælt með ítarlegu eftirliti með sermisþéttni lítíums (sjá kafla 4.4).
Valsartan	Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og annað sem getur hækkað kalíumþéttni	Ef samhliða valsartani er talið nauðsynlegt að nota lyf sem hefur áhrif á kalíumþéttni er mælt með tíðu eftirliti með plasmaþéttni kalíums.
Amlodipín	Greipaldín eða greipaldínsafi	Notkun amlodípíns með greipaldíni eða greipaldínsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Gæta þarf varúðar við samhliða notkun

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Amlodipín	<i>CYP3A4</i> hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Notkun amlodípíns samtímis öflugum eða miðlungi öflugum <i>CYP3A4</i> hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltíazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodípíni marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.
	<i>CYP3A4</i> hvatar (flogaveikilyf [t.d. carbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampícín, <i>Hypericum perforatum</i> [jóhannesarjurt])	Engin gögn liggja fyrir um áhrif <i>CYP3A4</i> -hvata á amlodípín. Samtímis notkun <i>CYP3A4</i> -hvata (t.d. rifampícín, <i>Hypericum perforatum</i>) getur leitt til minnkaðrar plasmaþéttni amlodípíns. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodípíns og <i>CYP3A4</i> -hvata.
	<i>Simvastatín</i>	Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodípíni og 80 mg af simvastatíni olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatíni samanborið við notkun simvastatíns eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatíns við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodípíni.

	<i>Dantrolen (innrennsli)</i>	Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamíls og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipíns hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.
Valsartan og HCT	<i>Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cyklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra (>3 g/sólarhring) og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID)</i>	Bólgueyðandi verkjalyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif bæði angiotensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin samhliða. Ennfremur getur samhliða notkun Imprida HCT og bólgueyðandi verkjalyfja leitt til versunar nýrnastarfsemi og aukið sermispéttni kalíums. Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.
Valsartan	<i>Hemlar á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir)</i>	Niðurstöður <i>in vitro</i> rannsókna á lifrarvef úr mönnum benda til þess að valsartan sé hvarfefni upptökuflutningspróteinsins OATP1B1 og útflæðisflutningspróteinsins MRP2, í lifrarfrumum. Samhliða notkun með hemlum á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir) getur aukið útsetningu fyrir valsartani.
HCT	<i>Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf</i>	Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenavirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.
	<i>Amantadin</i>	Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.
	<i>Andkólnírvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar</i>	Andkólnírvirk lyf (t.d. atropín, biperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisapríd, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða.
	<i>Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)</i> – <i>Metformín</i>	Tíazíð geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja. Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs.
	<i>Beta-blokkar og diazoxid</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíðs.
	<i>Ciclosporín</i>	Samhliða meðferð með ciclosporíni getur aukið hættu á óhóflega miklu magni þvagsýru í sermi og þvagsýrugigtarkvillum.

<i>Frumueyðandi lyf</i>	Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.
<i>Digitalisglýkósíðar</i>	Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.
<i>Skuggaefni sem innihalda joð</i>	Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hætta á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda joð. Leiðréttu skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.
<i>Jónaskiptaresín</i>	Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.
<i>Lyf sem hafa áhrif á kalíumpéttni í sermi</i>	Samhliða gjöf kalíumlosandi þvagræsilyfja, barkstera, hægðalyfja, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericins, carbenoxolons, penicillins G og salicylsýruafleiða eða lyfja við hjartsláttaróreglu geta aukið kalíumlækkandi áhrif hýdróklórtíaziðs. Ef nota á þessi lyf ásamt samsetningu amlodipins/valsartans/hýdróklórtíaziðs er mælt með að fylgst sé með kalíumpéttni í plasma.
<i>Lyf sem hafa áhrif á natríumpéttni í sermi</i>	Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.
<i>Lyf sem gætu valdið torsades de pointes</i>	Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið <i>torsades de pointes</i> , sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.
<i>Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt (probenecid, sulfínpyrazon og allopurinol)</i>	Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecids eða sulfínpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.
<i>Metyldopa</i>	Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.
<i>Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun (t.d. tubocurarin)</i>	Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun curareafleiðna.
<i>Önnur lyf við háum blóðþrýstingi</i>	Tíazið auka blóðþrýstingslækkandi verkun annara blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. guanetidíns, metýldópa, betablokka, æðavíkkandi lyfja, kalsíumgangaloka, ACE hemla, angíótensín viðtakahemla og renínhemla með beina verkun).

<i>Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín og adrenalín)</i>	Hýdróklórtíazíð geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.
<i>D-vítamín og kalsíumsölt</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhófs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnaþíplum.

Engar milliverkanir

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Valsartan	<i>Önnur</i> (cimetidin, warfarín, furosemíð, digoxín, atenolól, indometacín, hýdróklórtíazíð, amlodipín, glibenclamid)	Í rannsóknnum á lyfjamilliverkunum með valsartani einu og sér hefur engar milliverkana sem máli skipta í klínísku tilliti orðið vart milli valsartans og einhvers eftirfarandi lyfja: cimetidin, warfarín, furosemíð, digoxín, atenolól, indometacín, hýdróklórtíazíð, amlodipín, glibenclamid. Sum þessara lyfja geta milliverkað við hýdróklórtíazíð hluta Imprida HCT (sjá milliverkanir sem tengjast HCT).
Amlodipín	<i>Annað</i>	Amlodipín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, digoxíns, warfaríns eða ciclosporíns í klínískum rannsóknnum á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Amlodipín

Öryggi við notkun amlodipíns á meðgöngu er ekki þekkt. Í dýrarannsóknnum sáust eitiráhrif á æxlun við háa skammta (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er aðeins ráðlögð ef ekki finnst annar öruggur meðferðarmöguleiki og ef sjálfur sjúkdómurinn hefur í för með sér meiri hættu fyrir heilsu móðurinnar og fóstursins.

Valsartan

Notkun angiotensin II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensin II viðtakablokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna á hættu á vansköpunum í kjölfar útsetningar fyrir ACE hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki staðfest slíka hættu. Þó er ekki hægt að útiloka lítilliga aukna áhættu. Á meðan engar niðurstöður liggja fyrir úr faraldsfræðilegum samanburðarrannsóknum hvað varðar áhættu í tengslum við notkun angiotensin II viðtakablokka, má vera að svipuð hætta sé til staðar fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensin II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensin II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á.

Þekkt er að útsetning fyrir angiotensin II viðtakablokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu eykur líkur á fósturskemmdum (skertri nýrnastarfsemi, legvatnsbresti, seinkaðri beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkunum á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingi, kalíumhækkun í blóði) (sjá kafla 5.3).

Hafi þunguð kona notað angiotensin II viðtakablokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Börn mæðra sem notuðu angiotensin II viðtakablokka á meðgöngu skulu vera undir nánun eftirliti hvað varðar lágþrýsting (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazíð

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíazíði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarrannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíazíðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá föstri eða nýbura.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Engin reynsla er af notkun Imprida HCT hjá þunguðum konum. Samkvæmt fyrirliggjandi gögnum um innihaldsefnið er notkun Imprida HCT ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu og lyfið má alls ekki nota á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagið

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun valsartans og/eða amlodipins við brjóstagið.

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Stórir skammtar af tíazíðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun. Ekki er mælt með að nota Imprida HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Imprida HCT skal nota eins litla skammta og hægt er. Æskilegra er að nota aðra meðferð þar sem nánari upplýsingar um öryggi hjá konum með barn á brjósti liggja fyrir um, einkum þegar um er að ræða brjóstagið handa nýburum eða fyrirburum.

Frjósemi

Engar klínískar frjósemisrannsóknir hafa verið gerðar með Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan hafði engar aukaverkanir á æxlunarhæfni rotta, hvorki karlkyns né kvenkyns, við skammta til inntöku sem voru allt að 200 mg/kg/sólarhring. Sá skammtur er 6 faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við 320 mg sólarhringsskammt til inntöku og 60 kg sjúkling).

Amlodipin

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal haft í huga að stundum geta komið fram sundl og þreyta.

4.8 Aukaverkanir

Neðangreindar upplýsingar varðandi öryggi Imprida HCT byggjast á klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið á Imprida HCT og þekktum upplýsingum um öryggi hvers innihaldsefnis fyrir sig, þ.e. amlodipins, valsartans og hýdróklórtíazíðs.

Upplýsingar um Imprida HCT

Lagt hefur verið mat á öryggi Imprida HCT við hámarksskammt þess, sem er 10 mg/320 mg/25 mg, í einni skammtíma (8 vikna) klínískri samanburðarrannsókn hjá 2.271 sjúklingi þar af fengu 582 valsartan í samsetningu með amlodipini og hýdróklórtíazíði. Aukaverkanir voru almennt vægar og tímabundnar og sjaldan þurfti að hætta meðferð vegna þeirra. Í þessari klínísku samanburðarrannsókn með virkum samanburði voru sundl og lágþrýstingur (0,7%) algengustu ástæður þess að hætta þurfti meðferð með Imprida HCT.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur komu ekki fram neinar nýjar marktækar eða óvæntar aukaverkanir af þriggja lyfja meðferðinni samanborið við þekktar aukaverkanir af meðferð með lyfjunum einum sér eða tveggja lyfja samsetningum.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur voru breytingar á rannsóknastofugildum sem komu fram í tengslum við Imprida HCT samsetninguna, minniháttar og í samræmi við lyfjafræðilegan verkunarmáta lyfjanna hvers fyrir sig. Valsartan hlutinn í þriggja lyfja samsetningunni dró úr blóðkalíumlækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Eftirtaldar aukaverkanir, sem tilgreindar eru samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni, tengjast Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) og amlodipini, valsartani og HCT hverju fyrir sig. Mjög algengar: $\geq 1/10$, algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$, koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni	Amlodipín	Valsartan	HCT
		Imprida HCT			
Blóð og eitlar	Kyrningaleysi, beinmergsbæling	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Lækkun blóðrauða og blóðkornaskila	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Rauðalosblóðleysi	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Hvítfrumnafæð	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Daufkyrningafæð	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
	Vanmyndunarblóðleysi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Blóðkalsíumhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðsykurshækkun	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðfituhækkun	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þvagsýruhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Blóðkalíumlækkun	Algengar	--	--	Mjög algengar
	Blóðmagnesiumlækkun	--	--	--	Algengar
	Blóðnatríumlækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Versnun sykkurefnaskipta	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Þunglyndi	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Svefnleysi/svefntruflanir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Skapsveiflur	--	Sjaldgæfar	--	

Taugakerfi	Röskun á samhæfingu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Sundl	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Stöðubundið sundl, sundl við áreynslu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breytingar á bragðskyni	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Utanstrýtuheilkenni	--	Tíðni ekki þekkt	--	--
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Ofstæling	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Dofi/náladofi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Úttaugakvilli, taugakvilli	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Svefnhöfgi	Sjaldgæfar	Algengar	--	--
	Yfirlið	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Skjálfti	--	Sjaldgæfar	--	--
Augu	Bráð þrönghornsgláka	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Sjónskerðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
Eyru og vöfundarhús	Suð fyrir eyrum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Svimi	Sjaldgæfar	--	Sjaldgæfar	--
Hjarta	Hjartsláttarónot	--	Algengar	--	--
	Hraðsláttur	Sjaldgæfar	--	--	--
	Hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatíf)	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Hjartadrep	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
Æðar	Roði í húð	--	Algengar	--	--
	Lágþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Réttstöðulágþrýstingur	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Bláæðabólga, segabláæðabólga	Sjaldgæfar	--	--	--
	Æðabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Hósti	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	--
	Mæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Andnauð, lungnabjúgur, lungnabólga	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Nefslímubólga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Erting í hálsi	Sjaldgæfar	--	--	--

Meltingarfæri	Óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Slæm lykt frá munni	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breyting á hægðavenjum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hægðatregða	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð matarlyst	--	--	--	Algengar
	Niðurgangur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Meltingartruflanir	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Magabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ofvöxtur tannholds	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	--	Algengar
	Brisbólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
Lifur og gall	Hækkun lifrarensíma, þ.m.t. bilirubins í sermi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Lifrabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Gallteppa í lifur, gula	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Hárlos	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsabjúgur	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Regnbogaróðabot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Tíðni ekki þekkt
	Útbrot	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsvitnun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þjónsnemisviðbrögð*	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Purpuri	--	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Útbrot	--	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Algengar
	Mislitun húðar	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsakláði og annars konar útbrot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Algengar
	Æðabólga með drep og drep í húðþekju	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir

Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Bakverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Liðbólгур	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvakippir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vöðvaslappleiki	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvaverkir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Verkir í útlimum	Sjaldgæfar	--	--	--
Nýru og þvaggfæri	Aukning kreatínins í sermi	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Truflun á þvagliátum		Sjaldgæfar		
	Næturmiga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Óeðlilega tíð þvagliát	Algengar	Sjaldgæfar		
	Skert nýrnastarfsemi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Bráð nýrnabilun	Sjaldgæfar	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi	--	--	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
Æxlunarfæri og brjóst	Getuleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
	Brjóstastækkun hjá körlum		Sjaldgæfar	--	--
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Gangstol, gangtruflanir	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vanlíðan, slappleiki	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þreyta	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar	--
	Brjóstverkur sem ekki tengist hjarta	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þjúgur	Algengar	Algengar	--	--
	Verkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hiti	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Aukning lípiða		--		Mjög algengar
	Aukning köfnunarefnis úr þvagefni í blóði (BUN)	Sjaldgæfar	--	--	--
	Aukin þvagsýra í blóði	Sjaldgæfar	--	--	
	Sykurmiga				Mjög sjaldgæfar
	Kalíumlækkun í sermi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Kalíumhækkun í sermi	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Þyngdaraukning	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þyngdartap	--	Sjaldgæfar	--	--

* Sjá kafla 4.4 Ljósæmi

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun með Imprida HCT. Helsta einkenni ofskömmunar með valsartani er hugsanlega mikill lágþrýstingur með sundli. Ofskömmun með amlodipini getur leitt til mikillar útlægrar æðavíkkunar og hugsanlega hraðsláttar vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og hugsanlega langvinnnum lágþrýstingi sem getur meðal annars endað í losti og verið banvænn, í tengslum við meðferð með amlodipini.

Meðferð

Amlodipin/Valsartan/Hýdróklórtíazið

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmunar með Imprida HCT krefst inngríps til stuðnings við hjarta og blóðrás, þ.m.t. ört eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, útlimum haldið í hárrí stellingu og eftirlit með blóðrúmmáli og þvagmyndun. Æðaherpanði lyf gæti komið að gagni við að ná upp æðaspennu og blóðþrýstingi, svo framarlega sem ekki er frábending fyrir slíkri notkun. Gjöf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Amlodipin

Ef skammt er um liðið frá því lyfið var tekið inn má íhuga að framkalla uppköst eða beita magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum tafarlaust eða allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins, dregur marktækt úr frásogi amlodipins. Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja amlodipin með blóðskilun.

Valsartan

Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja valsartan með blóðskilun.

Hýdróklórtíazið

Ofskömmun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmunar eru ógleði og svefnhöfði. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhlíða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum.

EKKI hefur verið ákvarðað að hve miklu leyti hægt sé að fjarlægja hýdróklórtíazið með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiotensín II viðtakablokkar, óblandaðir (valsartan), í samsetningu með dihydropyridínafleiðum (amlodipin) og þvagræsilyfjum af flokki tíaziða (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09DX01.

Í Imprida eru þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf sem með mismunandi verkunarmáta lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: Amlodipin tilheyrir flokki kalsíumgangaloka, valsartan tilheyrir flokki angiotensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun.

Amlodipin/Valsartan/Hýdróklórtíazíð

Imprida HCT var rannsakað í tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með háþrýsting. Samtals 2.271 sjúklingur með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting (meðal slagbils-/þanbilsþrýstingur var 170/107 mmHg) fékk meðferð með amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði 10 mg/320 mg/25 mg, valsartani/hýdróklórtíazíði 320 mg/25 mg, amlodipini/valsartani 10 mg/320 mg eða hýdróklórtíazíði/amlodipini 25 mg/10 mg. Í upphafi rannsóknarinnar fengu sjúklingarnir ávísað lægri skömmtum af samsetningunni sem þeir fengu meðferð með og voru skammtarnir auknir smám saman þar til fullum meðferðarskammti var náð á 2. viku.

Á 8. viku var meðal lækun á slagbils-/þanbilsþrýstingi 39,7/24,7 mmHg hjá þeim sem fengu Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazíð, 33,5/21,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipin/valsartan og 31,5/19,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazíð. Meðferðin með þriggja lyfja samsetningunni hafði tölfræðilega yfirburði yfir meðferð með öllum þremur tveggja lyfja samsetningunum hvað varðar lækun á þanbils- og slagbilsþrýstingi. Lækun slagbils-/þanbilsþrýstings hjá þeim sem fengu Imprida HCT var 7,6/5,0 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazíð, 6,2/3,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipin/valsartan og 8,2/5,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazíð. Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif komu fram 2 vikum eftir að meðferð með hámarksskammti af Imprida HCT hófst. Tölfræðilega herra hlutfall sjúklinga náði stjórn á blóðþrýstingi (<140/90 mmHg) með Imprida HCT (71%) samanborið við allar hinar þrjár tveggja lyfja meðferðirnar, hverja fyrir sig (45-54%) ($p < 0,0001$).

Þegar sjónum var beint að skráningu ferliblóðþrýstings með sírita (ambulatory blood pressure monitoring), hjá undirhópi 283 sjúklinga, komu fram klínískir og tölfræðilegir yfirburðir hvað varðar lækun á 24 klukkustunda slagbils- og þanbilsþrýstingi hjá þeim sem fengu þriggja lyfja meðferðina, samanborið við meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði, valsartani/amlodipini og hýdróklórtíazíði/amlodipini.

Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Imprida HCT kemur í veg fyrir að kalsíumjónir komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin. Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækun blóðþrýstings í útafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Valsartan

Valsartan er öflugur, sértækur angiotensín II viðtakablokki sem er virkur eftir inntöku. Það hefur sértæka verkun á AT_1 undirflokk viðtaka en þekkt áhrif angiotensín II verða fyrir tilstilli hans.

Notkun valsartans handa sjúklingum með háþrýsting veldur lækun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni.

Eftir notkun staks skammts kemur blóðþrýstingslækkandi verkun fram hjá flestum sjúklingum innan 2 klst. og hámarkslækkun blóðþrýstings næst innan 4-6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta næst hámarkslækkun blóðþrýstings, hvaða skammts sem er, yfirleitt innan 2-4 vikna.

Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækni viðtaki í nýrnabarki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na^+Cl^- dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl^- bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagræsingum sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldósteróns og kalíumtaps í þvagi, sem og minnkunar á kalíum í sermi.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Imprida HCT hjá öllum undirhópum barna við frumkomnum háþrýstingi. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Línulegt samhengi

Lyfjahvörf amlodipíns, valsartans og hýdróklórtíaziðs eru línuleg.

Amlodipín/valsartan/hýdróklórtíazið

Eftir inntöku Imprida HCT hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum næst hámarks plasmabéttni amlodipíns á 6-8 klukkustundum, valsartans á 3 klukkustundum og hýdróklórtíaziðs á 2 klukkustundum. Hraði og magn frásogs amlodipíns, valsartans og hýdróklórtíaziðs úr Imprida HCT er það sama og þegar lyfin eru gefin hvert fyrir sig.

Amlodipín

Frásog: Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipíni einu sér næst hámarksbéttni amlodipíns í plasma á 6-12 klst. Reiknað hefur verið út að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipíns.

Dreifing: Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipíni hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

Umbrot: Amlodipín umbrottnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni.

Útskilnaður: Brotthvarf amlodipíns úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisbéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga. 10% af amlodipíni sjálfu og 60% af umbrotsefnum amlodipíns skiljast út í þvagi.

Valsartan

Frásög: Eftir inntöku valsartans eins sér næst hámarksþéttni valsartans í plasma á 2-4 klst. Heildaraðgengi valsartans er að meðaltali 23%. Fæða dregur úr útsetningu (metið á grundvelli AUC) fyrir valsartani um u.þ.b. 40% og minnkar hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um u.þ.b. 50%, enda þótt plasmaþéttni valsartans sé sambærileg 8 klst. eftir inntöku hjá bæði þeim hópnum sem var fastandi og þeim sem ekki var fastandi. Þessi minnkun AUC tengist hins vegar ekki klínískt marktækri minnkun meðferðarverkunar og því má nota valsartan með mat eða án.

Dreifing: Dreifingarrúmmál valsartans við jafnvægi, eftir notkun í bláæð, er um það bil 17 lítrar, sem bendir til þess að valsartan dreifist ekki mikið til vefja. Valsartan er mikið bundið sermispróteinum (94-97%), einkum albumini í sermi.

Umbrot: Valsartan umbrotnar ekki mikið, því einungis um það bil 20% af gefnum skammti endurheimtist sem umbrotsefni. Lág þéttni hýdroxýumbrotsefnis hefur mælst í plasma (innan við 10% af AUC fyrir valsartan). Þetta umbrotsefni er lyfjafræðilega óvirkt.

Útskilnaður: Brothvarf valsartans verður einkum í hægðum (um það bil 83% skammtsins) og þvagi (um það bil 13% skammtsins), aðallega í óbreyttu formi. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun valsartans úr plasma um það bil 2 l/klst. og nýrnaúthreinsunin er 0,62 l/klst. (um það bil 30% af heildarúthreinsun). Helmingunartími valsartans er um það bil 6 klst.

Hýdróklórtíazíð

Frásög: Frásög hýdróklórtíazíðs eftir inntöku er hratt (t_{max} um 2 klukkustundir). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbílinu.

Áhrif fæðu á frásög hýdróklórtíazíðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíazíðs er 70% eftir inntöku.

Dreifing: Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazíð í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúminum í sermi. Hýdróklórtíazíð safnast einnig upp í rauðu blóðkornunum í um það bil 3 faldri þéttni sem er í plasma.

Umbrot: Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi.

Útskilnaður: Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnaþíplur.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára)

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Hámarksþéttni amlodipíns í plasma næst á svipuðum tíma hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til hægari úthreinsunar amlodipíns sem leiðir til stækkunar flatarmáls undir ferli (AUC) og lengri helmingunartíma brothvarfs. Meðaltalsgildi almenns (systemic) AUC fyrir valsartan er yfir 70% hærra hjá öldruðum en ungum og skal því gæta varúðar þegar skammtar eru stækkaðir.

Almenn útsetning fyrir valsartani er örlítið meiri hjá öldruðum samanborið við unga einstaklinga, en ekki hefur verið sýnt fram á að þetta sé klínískt mikilvægt.

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða.

Þar sem öll þrjú virku innihaldsefnin þolast jafn vel hjá yngri og eldri sjúklingum, er ráðlagt að nota venjulega skammta (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins. Eins og gera má ráð fyrir varðandi lyf sem um gildir að nýrnaúthreinsun er einungis 30% af heildarúthreinsun úr plasma, kom ekki fram neitt gagnkvæmt samband milli nýrnastarfsemi og almennrar (systemic) útsetningar fyrir valsartani.

Sjúklingar með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi mega því fá venjulegan upphafsskammt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Imprida HCT handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmedferð (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan, langvarandi lifrarsjúkdóm er útsetning (metið á grundvelli gilda AUC) fyrir valsartani að meðaltali tvöföld á við það sem gerist hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum (parað miðað við aldur, kyn og líkamsþyngd). Skert lifrastarfsemi er frábending við notkun Imprida HCT vegna þess að það inniheldur valsartan (sjá kafla 4.2 og 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í margskonar forklínískum rannsóknum á öryggi sem gerðar voru hjá nokkrum dýrategundum á amlodipini, valsartani, hýdróklórtíazíði, valsartani/hýdróklórtíazíði, amlodipini/valsartani og amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði (Imprida HCT), kom ekkert fram sem benti til almennra eiturverkana eða eiturverkana á marklíffæri sem hafði slæm áhrif á þróun Imprida HCT til klínískrar notkunar hjá mönnum.

Forklínískar rannsóknir á öryggi sem stóðu yfir í allt að 13 vikur voru gerðar á amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði hjá rottum. Samsetningin olli viðbúinni fækkun rauðra blóðkorna (blóðkorna, blóðrauða, blóðkornaskila og netfrumna), aukningu þvagefnis í sermi, aukningu kreatínins í sermi, aukningu kalíums í sermi, ofvexti juxtaglomerular frumna í nýrum og staðbundnum fleiðrum í kirtilmaga rotta. Allar þessar breytingar gengu til baka eftir 4 vikna batatímabil og voru taldar vera ýkt lyfhrif.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð samsetningin var ekki rannsökuð með tilliti til eiturverkana á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrifa þar sem ekkert benti til milliverkana milli þessara lyfja, sem hafa lengi verið á markaði. Amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazíð hafa hins vegar verið rannsökuð hvert í sínu lagi með tilliti til eiturverkana á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrifa og voru niðurstöðurnar neikvæðar.

Amlodipin

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sást á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sást um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þóldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

Valsartan

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Hjá rottum reyndust skammtar, sem öllu eiturverkunum á mæður (600 mg/kg/dag) og gefnir voru á síðustu dögum meðgöngu og meðan afkvæmin voru höfð á spena, hafa í för með sér skemmri lifun, minni þyngdaraukningu og seinkaðan þroska (los á úteyra og op á hlust) hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6). Þessir skammtar hjá rottum (600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í öðrum rannsóknum á öryggi en klínískum rannsóknum höfðu stórir skammtar af valsartani (200 til 600 mg/kg líkamsþyngdar) hjá rottum í för með sér lækkun á gildum rauðra blóðfrumna (rauð blóðkorn, blóðrauði, blóðkornaskil) og vísbendingar um breytingar á nýrnablóðflæði (lítið eitt aukið þvagefni í plasma og ofvöxt og lútsækni (basophilia) í nýrnapiplum hjá karldýrum). Þessir skammtar hjá rottum (200 til 600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 6 og 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í silkiöpum höfðu svipaðir skammtar í för með sér hliðstæðar breytingar, en þó alvarlegri, sérstaklega í nýrunum þar sem breytingarnar þróuðust í nýrnakvilla (nephropathy) sem hafði í för með sér hækkun á þvagefni og kreatínini.

Ofvöxtur jústaglómerúlarfrumna í nýrum kom einnig fram hjá báðum tegundunum Allar breytingar voru taldar stafa af lyfjafræðilegri verkun valsartans sem veldur langvarandi lágþrýstingi, sérstaklega hjá silkiöpum. Ofvöxtur jústaglómerúlarfrumna í nýrum virðist ekki skipta neinu máli hjá mönnum sem fá meðferðarskammta af valsartani.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa

Crospovidon

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa

Macrogol 4000

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

Rautt járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PVDC þynnur. Ein þynna inniheldur 7, 10 eða 14 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 20 öskjum, sem hver inniheldur 14 töflur.

PVC/PVDC rifgataðar stakskammtaþynnur til notkunar á sjúkrahúsum:

Pakkningastærðir: 56, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 4 öskjum, sem hver inniheldur 70 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/013-024

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNYJUNAR MARKAÐSLEYFIS

15.10.2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Gular, sporöskjulaga töflur með sniðbrún og kúptar á báðum hliðum, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VEL“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök (essential hypertension) hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa viðunandi blóðþrýstingslækkun með amlodipini, valsartani og hýdróklórtíazíði (HCT) hvort sem lyfin eru tekin hvert fyrir sig eða tvö í samsettu lyfjaformi og eitt sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur Imprida HCT er ein tafla á sólarhring, sem helst á að taka að morgni.

Áður en skipt er yfir á meðferð með Imprida HCT á að hafa náðst stjórn á blóðþrýsti sjúklings á stöðugum skammti af hverju innihaldsefni fyrir sig þegar þau eru tekin á sama tíma. Skammtur af Imprida HCT skal grundvallast á skammti hvers innihaldsefnis í samsetningunni fyrir sig á þeim tímapunkti sem skipt er yfir.

Stærsti ráðlagði skammtur af Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Imprida HCT handa sjúklingum með þvagþurrð (sjá kafla 4.3) og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsúnnarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Vegna valsartan innihaldsins má ekki nota Imprida HCT handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Um sjúklinga sem eru með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi án gallteppu gildir að ráðlagður hámarksskammtur af valsartan er 80 mg og því hentar Imprida HCT ekki þeim sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Hjartabilun og kransæðasjúkdómur

Takmörkuð reynsla er af notkun Imprida HCT, sérstaklega við hámarksskammt, hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

Börn

Notkun Imprida HCT á ekki við hjá börnum (sjúklingar yngri en 18 ára) við ábendingunni háþrýstingur af óþekktri orsök.

Lyfjagjöf

Nota má Imprida HCT með eða án fæðu. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með dálitlu af vatni, á sama tíma sólarhringsins og helst að morgni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, öðrum sulfonamíðafleiðum, dihydropyridinafleiðum eða einhverju hjálparefna.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Skert lifrarstarfsemi, gallskorpulífur eða gallteppa.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m²), þvagþurrð, og sjúklingar í skilunarmedferð.
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Verulegur lágþrýstingur, þar með talið réttstöðulágþrýstingur, kom fram hjá 1,7% sjúklinga sem fengu meðferð með hámarksskammti af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) samanborið við 1,8% sjúklinga sem fengu valsartan/hýdróklórtíazið (320 mg/25 mg), 0,4% sjúklinga sem fengu amlodipín/valsartan (10 mg/320 mg) og 0,2% sjúklinga sem fengu hýdróklórtíazið/amlodipín (25 mg/10 mg) í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting án fylgikvilla.

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Imprida HCT er hafin. Imprida HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

Komi fram verulegur lágþrýstingur í tengslum við Imprida HCT skal leggja sjúklinginn útaf og ef þess gerist þörf skal gefa jafnþrýstið saltvatn með innrennsli í bláæð. Halda má meðferð áfram þegar blóðþrýstingurinn hefur náð jafnvægi.

Breytingar á söltum í sermi

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í samburðarrannsókninni á Imprida HCT jöfnuðust mótverkandi áhrif valsartans 320 mg og hýdróklórtíazíðs 25 mg á kalíum í sermi, um það bil út hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur áhrifin yfirgnæfandi. Mæla skal þéttni salta í sermi með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegar breytingar á söltum.

Mæla skal þéttni salta í sermi, og sérstaklega kalíums, reglulega með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegt ójafnvægi á blóðsöltum, einkum hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti, svo sem skerta nýrnastarfsemi, meðferð með öðrum lyfjum eða sem hafa áður verið með ójafnvægi á blóðsöltum.

Valsartan

Ekki er mælt með samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín o.s.frv.). Fylgjast skal með kalíumþéttni eftir því sem tilefni er til.

Hýdróklórtíazíð

Einungis skal hefja meðferð með Imprida HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkðóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur, skal stöðva meðferð með Imprida HCT þar til kalíumþéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Imprida HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Skert nýrnastarfsemi

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Imprida HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi (þar með talið kalíums), kreatíníns og þvagsýru. Ekki má nota Imprida HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmeðferð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að breyta skömmtum Imprida HCT handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($GFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m²).

Nýrnaslagæðarþrengsli

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Imprida HCT handa sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin né handa sjúklingum sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli.

Nýrnaígræðsla

Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öryggi við notkun Imprida HCT handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Skert lifrastarfsemi

Brothvarf valsartans verður einkum á óbreyttu formi í galli en amlodipin umbrotnar mikið í lifur. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi án gallteppu, er hámarks ráðlagður skammtur 80 mg af valsartani og því hentar Imprida HCT ekki þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Hjartabilun og kransæðasjúkdómur

Gera má ráð fyrir að hömlun á renin-angiotensin-aldosteronkerfinu valdi breytingum á nýrnastarfsemi hjá þeim sem eru næmir fyrir slíku. Hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun, en vera má að nýrnastarfsemi þeirra sé háð virkni renin-angiotensin-aldosteronkerfisins, hefur meðferð með angiotensin-converting enzyme (ACE) hemlum og angiotensin viðtakablokkum verið tengd þvagþurrð og/eða versnandi blóðnituraukningu sem (í mjög sjaldgæfum tilvikum) getur leitt til bráðrar nýrnabilunar og/eða dauða. Greint hefur verið frá svipuðum niðurstöðum vegna valsartans.

Í langtíma rannsókn á amlodipini með samanburði við lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA (New York Heart Association Classification) flokkum III og IV, sem ekki var vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin fjölgun tilkynninga um lungnabjúg þrátt fyrir að enginn marktækur munur væri á tíðni versnunar hjartabilunar, samanborið við lyfleysu.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem upplýsingar um þessa sjúklinga eru takmarkaðar.

Ósæðar- og míturlokupreglsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um öll önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokupreglsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angiotensin II viðtakablokkum á meðgöngu. Hjá sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensin II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensin II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Frumkomið aldosteronheilkenni

Ekki ætti að nota angiotensin II viðtakablokkann valsartan handa sjúklingum með frumkomið aldosteronheilkenni vegna þess að sjúkdómurinn hefur áhrif á renin-angiotensínkerfið. Því er ekki ráðlagt að nota Imprida HCT hjá þessum sjúklingum.

Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Aðrar efnaskiptatruflanir

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og aukið þéttni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkislyfja til inntöku.

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Imprida HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar. Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Imprida HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Imprida HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Ljósnaemi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósnaemisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Imprida HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða viku frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps.

Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíazíðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

Almenn atriði

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmi fyrir öðrum angiotensín II viðtakablokkum. Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði er líklega hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf hafa verið gerðar með Imprida HCT Þess vegna eru í þessum kafla einungis tilgreindar milliverkanir við önnur lyf sem þekktar eru fyrir hvert virku innihaldsefnanna fyrir sig.

Engu að síður er mikilvægt að hafa í huga að Imprida HCT getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Valsartan og HCT	Lítíum	Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á sermisþéttni lítíums og eiturverkunum, við samhliða notkun með ACE hemlum og tíazíðum, þar með talið hýdróklórtíazíði. Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir reynsla af samhliða notkun valsartans og lítíums er ekki mælt með slíkri samhliða notkun. Ef nauðsynlegt er að nota bæði lyfin er mælt með ítarlegu eftirliti með sermisþéttni lítíums (sjá kafla 4.4).
Valsartan	Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og annað sem getur hækkað kalíumþéttni	Ef samhliða valsartani er talið nauðsynlegt að nota lyf sem hefur áhrif á kalíumþéttni er mælt með tíðu eftirliti með plasmáþéttni kalíums.
Amlodipín	Greipaldín eða greipaldínsafi	Notkun amlodípíns með greipaldíni eða greipaldínsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Gæta þarf varúðar við samhliða notkun

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Amlodipín	<i>CYP3A4</i> hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Notkun amlodípíns samtímis öflugum eða miðlungi öflugum <i>CYP3A4</i> hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómsýni, verapamíli eða diltíazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodípíni marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.
	<i>CYP3A4</i> hvatar (flogaveikilyf [t.d. carbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampícín, <i>Hypericum perforatum</i> [jóhannesarjurt])	Engin gögn liggja fyrir um áhrif <i>CYP3A4</i> -hvata á amlodipín. Samtímis notkun <i>CYP3A4</i> -hvata (t.d. rifampícín, <i>Hypericum perforatum</i>) getur leitt til minnkaðrar plasmáþéttni amlodípíns. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodípíns og <i>CYP3A4</i> -hvata.
	<i>Simvastatín</i>	Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodípíni og 80 mg af simvastatíni olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatíni samanborið við notkun simvastatíns eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatíns við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodípíni.

	<i>Dantrolen (innrennsli)</i>	Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamíls og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipíns hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.
Valsartan og HCT	<i>Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cyklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra (>3 g/sólarhring) og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID)</i>	Bólgueyðandi verkjalyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif bæði angiotensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin samhliða. Ennfremur getur samhliða notkun Imprida HCT og bólgueyðandi verkjalyfja leitt til versunar nýrnastarfsemi og aukið sermispéttni kalíums. Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.
Valsartan	<i>Hemlar á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir)</i>	Niðurstöður <i>in vitro</i> rannsókna á lifrarvef úr mönnum benda til þess að valsartan sé hvarfefni upptökuflutningspróteinsins OATP1B1 og útflæðisflutningspróteinsins MRP2, í lifrarfrumum. Samhliða notkun með hemlum á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir) getur aukið útsetningu fyrir valsartani.
HCT	<i>Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf</i>	Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenavirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.
	<i>Amantadin</i>	Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.
	<i>Andkólnírvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar</i>	Andkólnírvirk lyf (t.d. atropín, biperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisaprid, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða.
	<i>Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)</i> – <i>Metformin</i>	Tíazíð geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja. Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs.
	<i>Beta-blokkar og diazoxid</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíðs.
	<i>Ciclosporin</i>	Samhliða meðferð með ciclosporini getur aukið hættu á óhóflega miklu magni þvagsýru í sermi og þvagsýrugigtarkvillum.

<i>Frumueyðandi lyf</i>	Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.
<i>Digitalisglýkósíðar</i>	Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.
<i>Skuggaefni sem innihalda joð</i>	Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hætta á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda joð. Leiðréttu skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.
<i>Jónaskiptaresín</i>	Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.
<i>Lyf sem hafa áhrif á kalíumpéttni í sermi</i>	Samhliða gjöf kalíumlosandi þvagræsilyfja, barkstera, hægðalyfja, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericins, carbenoxolons, penicillins G og salicylsýruafleiða eða lyfja við hjartsláttaróreglu geta aukið kalíumlækkandi áhrif hýdróklórtíaziðs. Ef nota á þessi lyf ásamt samsetningu amlodipins/valsartans/hýdróklórtíaziðs er mælt með að fylgst sé með kalíumpéttni í plasma.
<i>Lyf sem hafa áhrif á natríumpéttni í sermi</i>	Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.
<i>Lyf sem gætu valdið torsades de pointes</i>	Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið <i>torsades de pointes</i> , sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.
<i>Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt (probenecid, sulfínpyrazon og allopurinol)</i>	Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecids eða sulfínpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.
<i>Metyldopa</i>	Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.
<i>Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun (t.d. tubocurarin)</i>	Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun curareafleiðna.
<i>Önnur lyf við háum blóðþrýstingi</i>	Tíazið auka blóðþrýstingslækkandi verkun annara blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. guanetidíns, metýldópa, betablokka, æðavíkkandi lyfja, kalsíumgangaloka, ACE hemla, angíótensín viðtakahemla og renínhemla með beina verkun).

<i>Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín og adrenalín)</i>	Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.
<i>D-vítamín og kalsíumsölt</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhöfs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnaþíplum.

Engar milliverkanir

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Valsartan	<i>Önnur</i> (cimetidin, warfarin, furosemíð, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazið, amlodipin, glibenclamid)	Í rannsóknum á lyfjamilliverkunum með valsartani einu og sér hefur engar milliverkana sem máli skipta í klínísku tilliti orðið vart milli valsartans og einhvers eftirfarandi lyfja: cimetidin, warfarin, furosemíð, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazið, amlodipin, glibenclamid. Sum þessara lyfja geta milliverkað við hýdróklórtíazið hluta Imprida HCT (sjá milliverkanir sem tengjast HCT).
Amlodipin	<i>Annað</i>	Amlodipin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, digoxíns, warfaríns eða ciclosporíns í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Amlodipin

Öryggi við notkun amlodipíns á meðgöngu er ekki þekkt. Í dýrarannsóknum sáust eitiráhrif á æxlun við háa skammta (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er aðeins ráðlögð ef ekki finnst annar öruggur meðferðarmöguleiki og ef sjálfur sjúkdómurinn hefur í för með sér meiri hættu fyrir heilsu móðurinnar og fóstursins.

Valsartan

Notkun angiotensín II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II viðtakablokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna á hættu á vansköpunum í kjölfar útsetningar fyrir ACE hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki staðfest slíka hættu. Þó er ekki hægt að útiloka lítilliga aukna áhættu. Á meðan engar niðurstöður liggja fyrir úr faraldsfræðilegum samanburðarrannsóknum hvað varðar áhættu í tengslum við notkun angiotensín II viðtakablokka, má vera að svipuð hættu sé til staðar fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensín II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á.

Þekkt er að útsetning fyrir angiotensin II viðtakablokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu eykur líkur á fósturskemmdum (skertri nýrnastarfsemi, legvatnsbresti, seinkaðri beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkunum á nýbura (nýrnabilun, lágþrýsting, kalíumhækkun í blóði) (sjá kafla 5.3).

Hafi þunguð kona notað angiotensin II viðtakablokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Börn mæðra sem notuðu angiotensin II viðtakablokka á meðgöngu skulu vera undir nánun eftirliti hvað varðar lágþrýsting (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazíð

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíazíði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíazíðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fósturi eða nýbura.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Engin reynsla er af notkun Imprida HCT hjá þunguðum konum. Samkvæmt fyrirbyggjandi gögnum um innihaldsefnin er notkun Imprida HCT ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu og lyfið má alls ekki nota á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagið

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun valsartans og/öa amlodipins við brjóstagið.

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Stórir skammtar af tíazíðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun. Ekki er mælt með að nota Imprida HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Imprida HCT skal nota eins litla skammta og hægt er. Æskilegra er að nota aðra meðferð þar sem nánari upplýsingar um öryggi hjá konum með barn á brjósti liggja fyrir um, einkum þegar um er að ræða brjóstagið handa nýburum eða fyrirburum.

Frjósemi

Engar klínískar frjósemisrannsóknir hafa verið gerðar með Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan hafði engar aukaverkanir á æxlunarhæfni rotta, hvorki karlkyns né kvenkyns, við skammta til inntöku sem voru allt að 200 mg/kg/sólarhring. Sá skammtur er 6 faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við 320 mg sólarhringsskammt til inntöku og 60 kg sjúkling).

Amlodipin

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal haft í huga að stundum geta komið fram sundl og þreyta.

4.8 Aukaverkanir

Neðangreindar upplýsingar varðandi öryggi Imprida HCT byggjast á klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið á Imprida HCT og þekktum upplýsingum um öryggi hvers innihaldsefnis fyrir sig, þ.e. amlodipíns, valsartans og hýdróklórtíaziðs.

Upplýsingar um Imprida HCT

Lagt hefur verið mat á öryggi Imprida HCT við hámarksskammt þess, sem er 10 mg/320 mg/25 mg, í einni skammtíma (8 vikna) klínískri samanburðarrannsókn hjá 2.271 sjúklingi, þar af fengu 582 valsartan í samsetningu með amlodipíni og hýdróklórtíaziði. Aukaverkanir voru almennt vægar og tímabundnar og sjaldan þurfti að hætta meðferð vegna þeirra. Í þessari klínísku samanburðarrannsókn með virkum samanburði voru sundl og lágþrýstingur (0,7%) algengustu ástæður þess að hætta þurfti meðferð með Imprida HCT.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur komu ekki fram neinar nýjar marktækar eða óvæntar aukaverkanir af þriggja lyfja meðferðinni samanborið við þekktar aukaverkanir af meðferð með lyfjunum einum sér eða tveggja lyfja samsetningum.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur voru breytingar á rannsóknastofugildum sem komu fram í tengslum við Imprida HCT samsetninguna, minniháttar og í samræmi við lyfjafræðilegan verkunarmáta lyfjanna hvers fyrir sig. Valsartan hlutinn í þriggja lyfja samsetningunni dró úr blóðkalíumlækkandi áhrifum hýdróklórtíaziðs.

Eftirtaldar aukaverkanir, sem tilgreindar eru samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni, tengjast Imprida HCT (amlodipín/valsartan/HCT) og amlodipíni, valsartani og HCT hverju fyrir sig. Mjög algengar: $\geq 1/10$, algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$, koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni			
		Imprida HCT	Amlodipín	Valsartan	HCT
Blóð og eitlar	Kyrningaleysi, beinmergsbæling	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Lækkun blóðrauða og blóðkornaskila	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Rauðalosblóðleysi	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Hvítfrumnafæð	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Daufkyrningafæð	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
	Vanmyndunarblóðleysi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Koma örsjaldan fyrir

Efnaskipti og næring	Lystarleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Blóðkalsíumhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðsykurshækkun	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðfituhækkun	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þvagsýruhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Blóðlýting af völdum blóðklóriðlækkunar	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Blóðkalíumlækkun	Algengar	--	--	Mjög algengar
	Blóðmagnesiumlækkun	--	--	--	Algengar
	Blóðnatríumlækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Versnun sykkurefnaskipta	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Þunglyndi	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Svefnleysi/svefn-truflanir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Skapsveiflur	--	Sjaldgæfar	--	--
Taugakerfi	Röskun á samhæfingu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Sundl	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Stöðubundið sundl, sundl við áreynslu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breytingar á bragðskyni	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Utanstrýtuheilkenni	--	Tíðni ekki þekkt	--	--
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Ofstæling	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Dofi/náladofi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Úttaugakvilli, taugakvilli	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Svefnhöfgi	Sjaldgæfar	Algengar	--	--
	Yfirlið	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Skjálfti	--	Sjaldgæfar	--	--
Augu	Bráð þrönghornsgláka	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Sjónskerðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
Eyru og vöfundarhús	Suð fyrir eyrum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Svimi	Sjaldgæfar	--	Sjaldgæfar	--
Hjarta	Hjartsláttarónot	--	Algengar	--	--
	Hraðsláttur	Sjaldgæfar	--	--	--
	Hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatif)	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Hjartadrep	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--

Æðar	Roði í húð	--	Algengar	--	--
	Lágbrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Réttstöðulágbrýstingur	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Bláæðabólga, segabláæðabólga	Sjaldgæfar	--	--	--
	Æðabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	--
	Mæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Andnauð, lungnabjúgur, lungnabólga	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Nefslímubólga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Erting í hálsi	Sjaldgæfar	--	--	--
Meltingarfæri	Óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Slæm lykt frá munni	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breyting á hægðavenjum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hægðatregða	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð matarlyst	--	--	--	Algengar
	Niðurgangur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Meltingartruflanir	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Magabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ofvöxtur tannholds	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	--	Algengar
	Brisbólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
Lifur og gall	Hækkun lifrarensíma, þ.m.t. bilirubíns í sermi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Lifrabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Gallteppa í lifur, gula	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar

Húð og undirhúð	Hárlos	--	Sjaldgæfar	--	
	Ofsabjúgur	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Regnbogaroðapot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Tíðni ekki þekkt
	Útþot	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsvitnun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Ljósnaemisviðbrögð*	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Purpuri	--	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Útbrot	--	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Algengar
	Mislitun húðar	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsakláði og annars konar útbrot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Algengar
	Æðabólga með drepri og drep í húðþekju	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Bakverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Liðbólgur	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvakippir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vöðvaslappleiki	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvaverkir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Verkir í útlimum	Sjaldgæfar	--	--	--
Nýru og þvaghæri	Aukning kreatínins í sermi	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Truflun á þvaglátum		Sjaldgæfar		
	Næturmiga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Óeðlilega tíð þvaglát	Algengar	Sjaldgæfar		
	Skert nýrnastarfsemi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Bráð nýrnabilun	Sjaldgæfar	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi	--	--	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
Æxlunarfæri og brjóst	Getuleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
	Brjóstastækkun hjá körlum		Sjaldgæfar	--	--

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Gangstol, gangtruflanir	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þröttleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vanlíðan, slappleiki	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Preyta	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar	--
	Brjóstverkur sem ekki tengist hjarta	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Bjúgur	Algengar	Algengar	--	--
	Verkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hiti	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Aukning lípiða		--		Mjög algengar
	Aukning köfnunarefnis úr þvagefni í blóði (BUN)	Sjaldgæfar	--	--	--
	Aukin þvagsýra í blóði	Sjaldgæfar	--	--	
	Sykurmiga				Mjög sjaldgæfar
	Kalíumlækkun í sermi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Kalíumhækkun í sermi	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Þyngdaraukning	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þyngdartap	--	Sjaldgæfar	--	--

* Sjá kafla 4.4 Ljósæmi

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun með Imprida HCT. Helsta einkenni ofskömmtnunar með valsartani er hugsanlega mikill lágþrýstingur með sundli. Ofskömmtnun með amlodipini getur leitt til mikillar útlægrar æðavíkkunar og hugsanlega hraðsláttar vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og hugsanlega langvinnum lágþrýstingi sem getur meðal annars endað í losti og verið banvænn, í tengslum við meðferð með amlodipini.

Meðferð

Amlodipin/Valsartan/Hydróklórtíazíð

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmtnunar með Imprida HCT krefst inngríps til stuðnings við hjarta og blóðrás, þ.m.t. ört eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, útlimum haldið í hárrí stellingu og eftirlit með blóðrúmmáli og þvagmyndun. Æðaherpandi lyf gæti komið að gagni við að ná upp æðaspennu og blóðþrýstingi, svo framarlega sem ekki er frábending fyrir slíkri notkun. Gjóf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Amlodipin

Ef skammt er um liðið frá því lyfið var tekið inn má íhuga að framkalla uppköst eða beita magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjóf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, tafarlaust eða allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins, dregur marktækt úr frásogi amlodipins. Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja amlodipin með blóðskilun.

Valsartan

Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja valsartan með blóðskilun.

Hýdróklórtíazið

Ofskömmun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmunar eru ógleði og svefnhöfði. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum.

Ekki hefur verið ákvarðað að hve miklu leyti hægt sé að fjarlægja hýdróklórtíazið með blóðskilun

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiotensin II viðtakablokkar, óblandaðir (valsartan), í samsetningu með dihydropyridínafleiðum (amlodipín) og þvagræsilyfjum af flokki tíaziða (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09DX01.

Í Imprida eru þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf sem með mismunandi verkunarmáta lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: Amlodipín tilheyrir flokki kalsíumgangaloka, valsartan tilheyrir flokki angiotensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun.

Amlodipín/Valsartan/Hýdróklórtíazið

Imprida HCT var rannsakað í tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með háþrýsting. Samtals 2.271 sjúklingur með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting (meðal slagbils-/þanbilsþrýstingur var 170/107 mmHg) fékk meðferð með amlodipíni/valsartani/hýdróklórtíaziði 10 mg/320 mg/25 mg, valsartani/hýdróklórtíaziði 320 mg/25 mg, amlodipíni/valsartani 10 mg/320 mg eða hýdróklórtíaziði/amlodipíni 25 mg/10 mg. Í upphafi rannsóknarinnar fengu sjúklingarnir ávísað lægri skömmum af samsetningunni sem þeir fengu meðferð með og voru skammtarnir auknir smám saman þar til fullum meðferðarskammti var náð á 2. viku.

Á 8. viku var meðal lækkun á slagbils-/þanbilsþrýstingi 39,7/24,7 mmHg hjá þeim sem fengu Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazið, 33,5/21,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipín/valsartan og 31,5/19,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipín/hýdróklórtíazið. Meðferðin með þriggja lyfja samsetningunni hafði tölfraðilega yfirburði yfir meðferð með öllum þremur tveggja lyfja samsetningunum hvað varðar lækkun á þanbils- og slagbilsþrýstingi. Lækkun slagbils-/þanbilsþrýstings hjá þeim sem fengu Imprida HCT var 7,6/5,0 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazið, 6,2/3,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipín/valsartan og 8,2/5,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipín/hýdróklórtíazið. Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif komu fram 2 vikum eftir að meðferð með hámarksskammti af Imprida HCT hófst. Tölfraðilega hærra hlutfall sjúklinga náði stjórn á blóðþrýstingi (<140/90 mmHg) með Imprida HCT (71%) samanborið við allar hinar þrjár tveggja lyfja meðferðirnar, hverja fyrir sig (45-54%) ($p<0,0001$).

Þegar sjónum var beint að skráningu ferliblóðþrýstings með síríta (ambulatory blood pressure monitoring), hjá undirhópi 283 sjúklinga, komu fram klínískir og tölfraðilegir yfirburðir hvað varðar lækkun á 24 klukkustunda slagbils- og þanbilsþrýstingi hjá þeim sem fengu þriggja lyfja meðferðina, samanborið við meðferð með valsartani/hýdróklórtíaziði, valsartani/amlodipíni og hýdróklórtíaziði/amlodipíni.

Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Imprida HCT kemur í veg fyrir að kalsíumjónir komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin. Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings í útafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Valsartan

Valsartan er öflugur, sértækur angiotensín II viðtakablokki sem er virkur eftir inntöku. Það hefur sértæka verkun á AT₁ undirflokk viðtaka en þekkt áhrif angiotensín II verða fyrir tilstilli hans.

Notkun valsartans handa sjúklingum með háþrýsting veldur lækkun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni.

Eftir notkun staks skammts kemur blóðþrýstingslækkandi verkun fram hjá flestum sjúklingum innan 2 klst. og hámarkslækkun blóðþrýstings næst innan 4-6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta næst hámarkslækkun blóðþrýstings, hvaða skammts sem er, yfirleitt innan 2-4 vikna.

Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hasækni viðtaki í nýrnabarki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na⁺Cl⁻ dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl⁻ bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagræsingum sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldósteróns og kalíumtaps í þvagi, sem og minnkunar á kalíum í sermi.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Imprida HCT hjá öllum undirhópum barna við frumkomnum háþrýstingi. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Línulegt samhengi

Lyfjahvörf amlodipins, valsartans og hýdróklórtíaziðs eru línuleg.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazið

Eftir inntöku Imprida HCT hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum næst hámarks plasmabéttni amlodipins á 6-8 klukkustundum, valsartans á 3 klukkustundum og hýdróklórtíaziðs á 2 klukkustundum. Hraði og magn frásogs amlodipins, valsartans og hýdróklórtíaziðs úr Imprida HCT er það sama og þegar lyfin eru gefin hvert fyrir sig.

Amlodipin

Frásog: Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Reiknað hefur verið út að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

Dreifing: Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

Umbrot: Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni.

Útskilnaður: Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga. 10% af amlodipini sjálfu og 60% af umbrotsefnum amlodipins skiljast út í þvagi.

Valsartan

Frásog: Eftir inntöku valsartans eins sér næst hámarksþéttni valsartans í plasma á 2-4 klst. Heildaraðgengi valsartans er að meðaltali 23%. Fæða dregur úr útsetningu (metið á grundvelli AUC) fyrir valsartani um u.þ.b. 40% og minnkar hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um u.þ.b. 50%, enda þótt plasmapéttni valsartans sé sambærileg 8 klst. eftir inntöku hjá bæði þeim hópnum sem var fastandi og þeim sem ekki var fastandi. Þessi minnkun AUC tengist hins vegar ekki klínískt marktækri minnkun meðferðarverkunar og því má nota valsartan með mat eða án.

Dreifing: Dreifingarrúmmál valsartans við jafnvægi, eftir notkun í bláæð, er um það bil 17 lítrar, sem bendir til þess að valsartan dreifist ekki mikið til vefja. Valsartan er mikið bundið sermispróteinum (94-97%), einkum albumini í sermi.

Umbrot: Valsartan umbrotnar ekki mikið, því einungis um það bil 20% af gefnum skammti endurheimtist sem umbrotsefni. Lág þéttni hýdroxýumbrotsefnis hefur mælst í plasma (innan við 10% af AUC fyrir valsartan). Þetta umbrotsefni er lyfjafæðilega óvirkt.

Útskilnaður: Brotthvarf valsartans verður einkum í hægðum (um það bil 83% skammtsins) og þvagi (um það bil 13% skammtsins), aðallega í óbreyttu formi. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun valsartans úr plasma um það bil 2 l/klst. og nýrnaúthreinsunin er 0,62 l/klst. (um það bil 30% af heildarúthreinsun). Helmingunartími valsartans er um það bil 6 klst.

Hýdróklórtíazíð

Frásog: Frásog hýdróklórtíazíðs eftir inntöku er hratt (t_{max} um 2 klukkustundir). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbilinu.

Áhrif fæðu á frásog hýdróklórtíazíðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíazíðs er 70% eftir inntöku.

Dreifing: Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazíð í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúminu í sermi. Hýdróklórtíazíð safnast einnig upp í rauðu blóðkornunum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

Umbrot: Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi.

Útskilnaður: Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára)

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Hámarksþéttni amlodipins í plasma næst á svipuðum tíma hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til hægari úthreinsunar amlodipins sem leiðir til stækkunar flatarmáls undir ferli (AUC) og lengri helmingunartíma brotthvarfs. Meðaltalsgildi almenns (systemic) AUC fyrir valsartan er yfir 70% hærra hjá öldruðum en ungum og skal því gæta varúðar þegar skammtar eru stækkaðir.

Almenn útsetning fyrir valsartani er örlítið meiri hjá öldruðum samanborið við unga einstaklinga, en ekki hefur verið sýnt fram á að þetta sé klínískt mikilvægt.

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbóðaliða.

Þar sem öll þrjú virku innihaldsefnin þolast jafn vel hjá yngri og eldri sjúklingum, er ráðlagt að nota venjulega skammta (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins. Eins og gera má ráð fyrir varðandi lyf sem um gildir að nýrnaúthreinsun er einungis 30% af heildarúthreinsun úr plasma, kom ekki fram neitt gagnkvæmt samband milli nýrnastarfsemi og almennrar (systemic) útsetningar fyrir valsartani.

Sjúklingar með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi mega því fá venjulegan upphafsskammt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með því minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Imprida HCT handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmeðferð (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan, langvarandi lifrarsjúkdóm er útsetning (metið á grundvelli gilda AUC) fyrir valsartani að meðaltali tvöföld á við það sem gerist hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum (parað miðað við aldur, kyn og líkamsþyngd). Skert lifrastarfsemi er frábending við notkun Imprida HCT vegna þess að það inniheldur valsartan (sjá kafla 4.2 og 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í margskonar forklínískum rannsóknum á öryggi sem gerðar voru hjá nokkrum dýrategundum á amlodipini, valsartani, hýdróklórtíazíði, valsartani/hýdróklórtíazíði, amlodipini/valsartani og amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði (Imprida HCT), kom ekkert fram sem benti til almennra eiturverkana eða eiturverkana á markliffæri sem hafði slæm áhrif á þróun Imprida HCT til klínískrar notkunar hjá mönnum.

Forklínískar rannsóknir á öryggi sem stóðu yfir í allt að 13 vikur voru gerðar á amlodipini/valsartani/hýdróklórtíaziði hjá rottum. Samsetningin olli viðbúinni fækkun rauðra blóðkorna (blóðkorna, blóðrauða, blóðkornaskila og netfrumna), aukningu þvagefnis í sermi, aukningu kreatínins í sermi, aukningu kalíums í sermi, ofvexti juxtaglomerular frumna í nýrum og staðbundnum fleiðrum í kirtilmaga rotta. Allar þessar breytingar gengu til baka eftir 4 vikna batatímabil og voru taldar vera ýkt lyfhrif.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazið samsetningin var ekki rannsökuð með tilliti til eiturverkana á erfðæfni eða krabbameinsvaldandi áhrifa þar sem ekkert benti til milliverkana milli þessara lyfja, sem hafa lengi verið á markaði. Amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazið hafa hins vegar verið rannsökuð hvert í sínu lagi með tilliti til eiturverkana á erfðæfni eða krabbameinsvaldandi áhrifa og voru niðurstöðurnar neikvæðar.

Amlodipin

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamspýngd sjúklings sé 50 kg

Valsartan

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Hjá rottum reyndust skammtar, sem ollu eiturverkunum á mæður (600 mg/kg/dag) og gefnir voru á síðustu dögum meðgöngu og meðan afkvæmin voru höfð á spena, hafa í för með sér skemmri lifun, minni þyngdaraukningu og seinkaðan þroska (los á úteyra og op á hlust) hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6). Þessir skammtar hjá rottum (600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í öðrum rannsóknum á öryggi en klínískum rannsóknum höfðu stórir skammtar af valsartani (200 til 600 mg/kg líkamsþyngdar) hjá rottum í för með sér lækkun á gildum rauðra blóðfrumna (rauð blóðkorn, blóðrauði, blóðkornaskil) og vísbendingar um breytingar á nýrnablóðflæði (lítið eitt aukið þvagefni í plasma og ofvöxt og lútsækni (basophilia) í nýrnapiplum hjá karldýrum). Þessir skammtar hjá rottum (200 til 600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 6 og 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í silkiöpum höfðu svipaðir skammtar í för með sér hliðstæðar breytingar, en þó alvarlegri, sérstaklega í nýrunum þar sem breytingarnar þróuðust í nýrnakvilla (nephropathy) sem hafði í för með sér hækkun á þvagefni og kreatíníni.

Ofvöxtur jústaglómérúlarfrumna í nýrum kom einnig fram hjá báðum tegundunum. Allar breytingar voru taldar stafa af lyfjafræðilegri verkun valsartans sem veldur langvarandi lágþrýstingi, sérstaklega hjá silkiöpum. Ofvöxtur jústaglómérúlarfrumna í nýrum virðist ekki skipta neinu máli hjá mönnum sem fá meðferðarskammta af valsartani.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa

Crospovidon

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa

Macrogol 4000

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC þynnur. Ein þynna inniheldur 7, 10 eða 14 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 20 öskjum, sem hver inniheldur 14 töflur.

PVC/PVDC rifgataðar stakskammtaþynnur til notkunar á sjúkrahúsum:

Pakkningastærðir: 56, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 4 öskjum, sem hver inniheldur 70 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/025-036

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGAFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

15.10.2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmhúðuð tafla (tafla)

Gulbrúnar, sporöskjulaga töflur með sniðbrún og kúptar á báðum hliðum, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VHL“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök (essential hypertension) hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa viðunandi blóðþrýstingslækkun með amlodipini, valsartani og hýdróklórtíazíði (HCT) hvort sem lyfin eru tekin hvert fyrir sig eða tvö í samsettu lyfjaformi og eitt sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur Imprida HCT er ein tafla á sólarhring, sem helst á að taka að morgni.

Áður en skipt er yfir á meðferð með Imprida HCT á að hafa náðst stjórn á blóðþrýsti sjúklings á stöðugum skammti af hverju innihaldsefni fyrir sig þegar þau eru tekin á sama tíma. Skammtur af Imprida HCT skal grundvallast á skammti hvers innihaldsefnis í samsetningunni fyrir sig á þeim tímapunkti sem skipt er yfir.

Stærsti ráðlagði skammtur af Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Imprida HCT handa sjúklingum með þvagþurrð (sjá kafla 4.3) og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsúnarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Vegna valsartan innihaldsins má ekki nota Imprida HCT handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Um sjúklinga sem eru með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi án gallteppu gildir að ráðlagður hámarksskammtur af valsartan er 80 mg og því hentar Imprida HCT ekki þeim sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Hjartabilun og kransæðasjúkdómur

Takmörkuð reynsla er af notkun Imprida HCT, sérstaklega við hámarksskammt, hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

Börn

Notkun Imprida HCT á ekki við hjá börnum (sjúklingar yngri en 18 ára) við ábendingunni háþrýstingur af óþekktri orsök.

Lyfjagjöf

Nota má Imprida HCT með eða án fæðu. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með dálitlu af vatni, á sama tíma sólarhringsins og helst að morgni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, öðrum sulfonamíðafleiðum, dihydropyridinafleiðum eða einhverju hjálparefna.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Skert lifrarstarfsemi, gallskorpulífur eða gallteppa.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m²), þvagþurrð, og sjúklingar í skilunarmedferð.
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Verulegur lágþrýstingur, þar með talið réttstöðulágþrýstingur, kom fram hjá 1,7% sjúklinga sem fengu meðferð með hámarksskammti af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) samanborið við 1,8% sjúklinga sem fengu valsartan/hýdróklórtíazið (320 mg/25 mg), 0,4% sjúklinga sem fengu amlodipín/valsartan (10 mg/320 mg) og 0,2% sjúklinga sem fengu hýdróklórtíazið/amlodipín (25 mg/10 mg) í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting án fylgikvilla.

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Imprida HCT er hafin. Imprida HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

Komi fram verulegur lágþrýstingur í tengslum við Imprida HCT skal leggja sjúklinginn útaf og ef þess gerist þörf skal gefa jafnþrýstið saltvatn með innrennsli í bláæð. Halda má meðferð áfram þegar blóðþrýstingurinn hefur náð jafnvægi.

Breytingar á söltum í sermi

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í samburðarrannsókninni á Imprida HCT jöfnuðust mótverkandi áhrif valsartans 320 mg og hýdróklórtíazíðs 25 mg á kalíum í sermi, um það bil út hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur áhrifin yfirgnæfandi. Mæla skal þéttni salta í sermi með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegar breytingar á söltum.

Mæla skal þéttni salta í sermi, og sérstaklega kalíums, reglulega með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegt ójafnvægi á blóðsöltum, einkum hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti, svo sem skerta nýrnastarfsemi, meðferð með öðrum lyfjum eða sem hafa áður verið með ójafnvægi á blóðsöltum.

Valsartan

Ekki er mælt með samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín o.s.frv.). Fylgjast skal með kalíumþéttni eftir því sem tilefni er til.

Hýdróklórtíazíð

Einungis skal hefja meðferð með Imprida HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur, skal stöðva meðferð með Imprida HCT þar til kalíumþéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Imprida HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Skert nýrnastarfsemi

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Imprida HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi (þar með talið kalíums), kreatíníns og þvagsýru. Ekki má nota Imprida HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmedferð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að breyta skömmtum Imprida HCT handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($GFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m²).

Nýrnaslagæðarþrengsli

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Imprida HCT handa sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin né handa sjúklingum sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli.

Nýrnaígræðsla

Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öryggi við notkun Imprida HCT handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Skert lifrarstarfsemi

Brotthvarf valsartans verður einkum á óbreyttu formi í galli en amlodipin umbrotnar mikið í lifur. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi án gallteppu, er hámarks ráðlagður skammtur 80 mg af valsartani og því hentar Imprida HCT ekki þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Hjartabilun og kransæðasjúkdómur

Gera má ráð fyrir að hömlun á renin-angiotensin-aldosteronkerfinu valdi breytingum á nýrnastarfsemi hjá þeim sem eru næmir fyrir slíku. Hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun, en vera má að nýrnastarfsemi þeirra sé háð virkni renin-angiotensin-aldosteronkerfisins, hefur meðferð með angiotensin-converting enzyme (ACE) hemlum og angiotensin viðtakablokkum verið tengd þvagþurrð og/eða versnandi blóðnituraukningu sem (í mjög sjaldgæfum tilvikum) getur leitt til bráðrar nýrnabilunar og/eða dauða. Greint hefur verið frá svipuðum niðurstöðum vegna valsartans.

Í langtíma rannsókn á amlodipini með samanburði við lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA (New York Heart Association Classification) flokkum III og IV, sem ekki var vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin fjölgun tilkynninga um lungnabjúg þrátt fyrir að enginn marktækur munur væri á tíðni versnunar hjartabilunar, samanborið við lyfleysu.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem upplýsingar um þessa sjúklinga eru takmarkaðar.

Ósæðar- og míturlokupregnsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um öll önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar-eða míturlokupregnsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angiotensin II viðtakablokkum á meðgöngu. Hjá sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensin II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensin II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Frumkomið aldosteronheilkenni

Ekki ætti að nota angiotensin II viðtakablokkann valsartan handa sjúklingum með frumkomið aldosteronheilkenni vegna þess að sjúkdómurinn hefur áhrif á renin-angiotensinkerfið. Því er ekki ráðlagt að nota Imprida HCT hjá þessum sjúklingum.

Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Aðrar efnaskiptatruflanir

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og aukið þétni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkislyfja til inntöku.

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Imprida HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar. Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Imprida HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Imprida HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Ljósnæmi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósnaemisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Imprida HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennið eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða viku frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps.

Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíazíðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

Almenn atriði

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmi fyrir öðrum angiotensín II viðtakablokkum. Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði er líklegra hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf hafa verið gerðar með Imprida HCT Þess vegna eru í þessum kafla einungis tilgreindar milliverkanir við önnur lyf sem þekktar eru fyrir hvert virku innihaldsefnanna fyrir sig.

Engu að síður er mikilvægt að hafa í huga að Imprida HCT getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Valsartan og HCT	Lítíum	Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á sermisþéttni lítíums og eiturverkunum, við samhliða notkun með ACE hemlum og tíazíðum, þar með talið hýdróklórtíazíði. Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir reynsla af samhliða notkun valsartans og lítíums er ekki mælt með slíkri samhliða notkun. Ef nauðsynlegt er að nota bæði lyfin er mælt með ítarlegu eftirliti með sermisþéttni lítíums (sjá kafla 4.4).
Valsartan	Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og annað sem getur hækkað kalíumþéttni	Ef samhliða valsartani er talið nauðsynlegt að nota lyf sem hefur áhrif á kalíumþéttni er mælt með tíðu eftirliti með plasmþéttni kalíums.
Amlodipín	Greipaldín eða greipaldínsafi	Notkun amlodípíns með greipaldíni eða greipaldínsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Gæta þarf varúðar við samhliða notkun

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Amlodipín	<i>CYP3A4</i> hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Notkun amlodípíns samtímis öflugum eða miðlungi öflugum <i>CYP3A4</i> hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritromýsini, verapamíli eða diltiazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodípíni marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.
	<i>CYP3A4</i> hvatar (flogaveikilyf [t.d. carbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampícín, <i>Hypericum perforatum</i> [jóhannesarjurt])	Engin gögn liggja fyrir um áhrif <i>CYP3A4</i> -hvata á amlodipín. Samtímis notkun <i>CYP3A4</i> -hvata (t.d. rifampícín, <i>Hypericum perforatum</i>) getur leitt til minnkaðrar plasmþéttni amlodípíns. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodípíns og <i>CYP3A4</i> -hvata.
	<i>Simvastatín</i>	Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodípíni og 80 mg af simvastatíni olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatíni samanborið við notkun simvastatíns eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatíns við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodípíni.

	<i>Dantrolen (innrennsli)</i>	Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamíls og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipíns hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.
Valsartan og HCT	<i>Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cyklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra (>3 g/sólarhring) og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID)</i>	Bólgueyðandi verkjalyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif bæði angiotensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin samhliða. Ennfremur getur samhliða notkun Imprida HCT og bólgueyðandi verkjalyfja leitt til versunar nýrnastarfsemi og aukið sermispéttni kalíums. Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.
Valsartan	<i>Hemlar á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir)</i>	Niðurstöður <i>in vitro</i> rannsókna á lifrarvef úr mönnum benda til þess að valsartan sé hvarfefni upptökuflutningspróteinsins OATP1B1 og útflæðisflutningspróteinsins MRP2, í lifrarfrumum. Samhliða notkun með hemlum á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir) getur aukið útsetningu fyrir valsartani.
HCT	<i>Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf</i>	Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenavirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.
	<i>Amantadin</i>	Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.
	<i>Andkólinvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar</i>	Andkólinvirk lyf (t.d. atropín, biperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisapríd, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða.
	<i>Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)</i> – <i>Metformín</i>	Tíazíð geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja. Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs.
	<i>Beta-blokkar og diazoxíd</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíds.
	<i>Ciclosporín</i>	Samhliða meðferð með ciclosporíni getur aukið hættu á óhóflega miklu magni þvagsýru í sermi og þvagsýrugigtarkvillum.

<i>Frumueyðandi lyf</i>	Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.
<i>Digitalisglýkósíðar</i>	Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.
<i>Skuggaefni sem innihalda joð</i>	Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hætta á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda joð. Leiðréttu skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.
<i>Jónaskiptaresín</i>	Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmtun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.
<i>Lyf sem hafa áhrif á kalíumpéttni í sermi</i>	Samhliða gjöf kalíumlosandi þvagræsilyfja, barkstera, hægðalyfja, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericins, carbenoxolons, penicillins G og salicylsýruafleiða eða lyfja við hjartsláttaróreglu geta aukið kalíumlækkandi áhrif hýdróklórtíaziðs. Ef nota á þessi lyf ásamt samsetningu amlodipins/valsartans/hýdróklórtíaziðs er mælt með að fylgst sé með kalíumpéttni í plasma.
<i>Lyf sem hafa áhrif á natríumpéttni í sermi</i>	Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.
<i>Lyf sem gætu valdið torsades de pointes</i>	Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið <i>torsades de pointes</i> , sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.
<i>Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt (probenecid, sulfipyrazon og allopurinol)</i>	Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecids eða sulfipyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.
<i>Metyldopa</i>	Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.
<i>Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun (t.d. tubocurarin)</i>	Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun curareafleiðna.

<i>Önnur lyf við háum blóðþrýstingi</i>	Tíazið auka blóðþrýstingslækkandi verkun annara blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. guanetidíns, metýldópa, betablokka, æðavíkkandi lyfja, kalsíumgangaloka, ACE hemla, angíótensín viðtakahemla og renínhemla með beina verkun).
<i>Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín og adrenalín)</i>	Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínnum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.
<i>D-vítamín og kalsíumsölt</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhöfs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

Engar milliverkanir

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Valsartan	<i>Önnur</i> (cimetidin, warfarin, furosemíð, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazið, amlodipin, glibenclamid)	Í rannsóknum á lyfjamilliverkunum með valsartani einu og sér hefur engar milliverkana sem máli skipta í klínísku tilliti orðið vart milli valsartans og einhvers eftirfarandi lyfja: cimetidin, warfarin, furosemíð, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazið, amlodipin, glibenclamid. Sum þessara lyfja geta milliverkað við hýdróklórtíazið hluta Imprida HCT (sjá milliverkanir sem tengjast HCT).
Amlodipin	<i>Annað</i>	Amlodipin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, digoxíns, warfaríns eða ciclosporíns í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Amlodipin

Öryggi við notkun amlodipíns á meðgöngu er ekki þekkt. Í dýrarannsóknum sáust eitiráhrif á æxlun við háa skammta (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er aðeins ráðlögð ef ekki finnst annar öruggur meðferðarmöguleiki og ef sjálfur sjúkdómurinn hefur í för með sér meiri hættu fyrir heilsu móðurinnar og fóstursins.

Valsartan

Notkun angiotensin II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensin II viðtakablokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna á hættu á vansköpunum í kjölfar útsetningar fyrir ACE hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki staðfest slíka hættu. Þó er ekki hægt að útiloka lítilliga aukna áhættu. Á meðan engar niðurstöður liggja fyrir úr faraldsfræðilegum samanburðarrannsóknum hvað varðar áhættu í tengslum við notkun angiotensin II viðtakablokka, má vera að svipuð hætta sé til staðar fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensin II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensin II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á.

Þekkt er að útsetning fyrir angiotensin II viðtakablokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu eykur líkur á fósturskemmdum (skertri nýrnastarfsemi, legvatnsbresti, seinkaðri beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkunum á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingi, kalíumhækkun í blóði) (sjá kafla 5.3).

Hafi þunguð kona notað angiotensin II viðtakablokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Börn mæðra sem notuðu angiotensin II viðtakablokka á meðgöngu skulu vera undir nánu eftirliti hvað varðar lágþrýsting (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazíð

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíazíði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarránnóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíazíðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá föstri eða nýbura.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Engin reynsla er af notkun Imprida HCT hjá þunguðum konum. Samkvæmt fyrirliggjandi gögnum um innihaldsefnið er notkun Imprida HCT ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu og lyfið má alls ekki nota á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagið

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun valsartans og/eða amlodipins við brjóstagið.

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Stórir skammtar af tíazíðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun. Ekki er mælt með að nota Imprida HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Imprida HCT skal nota eins litla skammta og hægt er. Æskilegra er að nota aðra meðferð þar sem nánari upplýsingar um öryggi hjá konum með barn á brjósti liggja fyrir um, einkum þegar um er að ræða brjóstagið handa nýburum eða fyrirburum.

Frjósemi

Engar klínískar frjósemisránnóknir hafa verið gerðar með Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan hafði engar aukaverkanir á æxlunarþæfni rotta, hvorki karlkyns né kvenkyns, við skammta til inntöku sem voru allt að 200 mg/kg/sólarhring. Sá skammtur er 6 faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við 320 mg sólarhringsskammt til inntöku og 60 kg sjúkling).

Amlodipin

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal haft í huga að stundum geta komið fram sundl og þreyta.

4.8 Aukaverkanir

Neðangreindar upplýsingar varðandi öryggi Imprida HCT byggjast á klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið á Imprida HCT og þekktum upplýsingum um öryggi hvers innihaldsefnis fyrir sig, þ.e. amlodipins, valsartans og hýdróklórtíazíðs.

Upplýsingar um Imprida HCT

Lagt hefur verið mat á öryggi Imprida HCT við hámarksskammt þess, sem er 10 mg/320 mg/25 mg, í einni skammtíma (8 vikna) klínískri samanburðarrannsókn hjá 2.271 sjúklingi þar af fengu 582 valsartan í samsetningu með amlodipini og hýdróklórtíazíði. Aukaverkanir voru almennt vægar og tímabundnar og sjaldan þurfti að hætta meðferð vegna þeirra. Í þessari klínísku samanburðarrannsókn með virkum samanburði voru sundl og lágþrýstingur (0,7%) algengustu ástæður þess að hætta þurfti meðferð með Imprida HCT.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur komu ekki fram neinar nýjar marktækar eða óvæntar aukaverkanir af þriggja lyfja meðferðinni samanborið við þekktar aukaverkanir af meðferð með lyfjunum einum sér eða tveggja lyfja samsetningum.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur voru breytingar á rannsóknastofugildum sem komu fram í tengslum við Imprida HCT samsetninguna, minniháttar og í samræmi við lyfjafræðilegan verkunarmáta lyfjanna hvers fyrir sig. Valsartan hlutinn í þriggja lyfja samsetningunni dró úr blóðkalíumlækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Eftirtaldar aukaverkanir, sem tilgreindar eru samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni, tengjast Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) og amlodipini, valsartani og HCT hverju fyrir sig. Mjög algengar: $\geq 1/10$, algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$, koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni	Amlodipín	Valsartan	HCT
		Imprida HCT			
Blóð og eitlar	Kyrningaleysi, beinmergsbæling	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Lækkun blóðrauða og blóðkornaskila	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Rauðalosblóðleysi	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Hvítfrumnafæð	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Daufkyrningafæð	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
	Vanmyndunarblóðleysi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Blóðkalsíumhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðsykurshækkun	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðfituhækkun	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þvagsýruhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Blóðkalíumlækkun	Algengar	--	--	Mjög algengar
	Blóðmagnesiumlækkun	--	--	--	Algengar
	Blóðnatríumlækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Versnun sykkurefnaskipta	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Þunglyndi	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Svefnleysi/svefntruflanir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Skapsveiflur	--	Sjaldgæfar	--	

Taugakerfi	Röskun á samhæfingu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Sundl	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Stöðubundið sundl, sundl við áreynslu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breytingar á bragðskyni	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Utanstrýtuheilkenni	--	Tíðni ekki þekkt	--	--
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Ofstæling	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Dofi/náladofi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Úttaugakvilli, taugakvilli	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Svefnhöfgi	Sjaldgæfar	Algengar	--	--
	Yfirlið	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Skjálfti	--	Sjaldgæfar	--	--
Augu	Bráð þrönghornsgláka	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Sjónskerðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
Eyru og vöfundarhús	Suð fyrir eyrum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Svimi	Sjaldgæfar	--	Sjaldgæfar	--
Hjarta	Hjartsláttarónot	--	Algengar	--	--
	Hraðsláttur	Sjaldgæfar	--	--	--
	Hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatíf)	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Hjartadrep	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
Æðar	Roði í húð	--	Algengar	--	--
	Lágþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Réttstöðulágþrýstingur	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Bláæðabólga, segabláæðabólga	Sjaldgæfar	--	--	--
	Æðabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	--
	Mæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Andnauð, lungnabjúgur, lungnabólga	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Nefslímubólga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Erting í hálsi	Sjaldgæfar	--	--	--

Meltingarfæri	Óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Slæm lykt frá munni	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breyting á hægðavenjum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hægðatregða	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð matarlyst	--	--	--	Algengar
	Niðurgangur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Meltingartruflanir	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Magabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ofvöxtur tannholds	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	--	Algengar
	Brisbólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
Lifur og gall	Hækkun lifrarensíma, þ.m.t. bilirubins í sermi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Lifrabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Gallteppa í lifur, gula	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Hárlos	--	Sjaldgæfar	--	
	Ofsabjúgur	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Regnbogaróðabot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Tíðni ekki þekkt
	Útbot	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsvitnun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þjósnaemisviðbrögð*	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Purpuri	--	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Útbrot	--	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Algengar
	Mislitun húðar	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsakláði og annars konar útbrot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Algengar
	Æðabólga með drep og drep í húðþekju	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir

Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Bakverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Liðbólгур	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvakippir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vöðvaslappleiki	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvaverkir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Verkir í útlimum	Sjaldgæfar	--	--	--
Nýru og þvaggfæri	Aukning kreatínins í sermi	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Truflun á þvagliátum		Sjaldgæfar		
	Næturmiga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Óeðlilega tíð þvagliát	Algengar	Sjaldgæfar		
	Skert nýrnastarfsemi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Bráð nýrnabilun	Sjaldgæfar	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi	--	--	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
Æxlunarfæri og brjóst	Getuleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
	Brjóstastækkun hjá körlum		Sjaldgæfar	--	--
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Gangstol, gangtruflanir	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vanlíðan, slappleiki	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þreyta	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar	--
	Brjóstverkur sem ekki tengist hjarta	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þjúgur	Algengar	Algengar	--	--
	Verkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hiti	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Aukning lípiða		--		Mjög algengar
	Aukning köfnunarefnis úr þvagefni í blóði (BUN)	Sjaldgæfar	--	--	--
	Aukin þvagsýra í blóði	Sjaldgæfar	--	--	
	Sykurmiga				Mjög sjaldgæfar
	Kalíumlækkun í sermi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Kalíumhækkun í sermi	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Þyngdaraukning	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þyngdartap	--	Sjaldgæfar	--	--

* Sjá kafla 4.4 Ljósæmi

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun með Imprida HCT. Helsta einkenni ofskömmtnunar með valsartani er hugsanlega mikill lágþrýstingur með sundli. Ofskömmtnun með amlodipini getur leitt til mikillar útlægrar æðavíkkunar og hugsanlega hraðsláttar vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og hugsanlega langvinnnum lágþrýstingi sem getur meðal annars endað í losti og verið banvænn, í tengslum við meðferð með amlodipini.

Meðferð

Amlodipin/Valsartan/Hýdróklórtíazið

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmtnunar með Imprida HCT krefst inngríps til stuðnings við hjarta og blóðrás, þ.m.t. ört eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, útlimum haldið í hárrí stellingu og eftirlit með blóðrúmmáli og þvagmyndun. Æðaherþandi lyf gæti komið að gagni við að ná upp æðaspennu og blóðþrýstingi, svo framarlega sem ekki er frábending fyrir slíkri notkun. Gjóf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Amlodipin

Ef skammt er um liðið frá því lyfið var tekið inn má íhuga að framkalla uppköst eða beita magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjóf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum tafarlaust eða allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins, dregur marktækt úr frásogi amlodipins. Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja amlodipin með blóðskilun.

Valsartan

Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja valsartan með blóðskilun.

Hýdróklórtíazið

Ofskömmtnun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmtnunar eru ógleði og svefnhöfði. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhliða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum.

EKKI hefur verið ákvarðað að hve miklu leyti hægt sé að fjarlægja hýdróklórtíazið með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiotensín II viðtakablokkar, óblandaðir (valsartan), í samsetningu með dihydropyridínafleiðum (amlodipin) og þvagræsilyfjum af flokki tíaziða (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09DX01.

Í Imprida eru þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf sem með mismunandi verkunarmáta lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: Amlodipin tilheyrir flokki kalsíumgangaloka, valsartan tilheyrir flokki angiotensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun.

Amlodipin/Valsartan/Hýdróklórtíazíð

Imprida HCT var rannsakað í tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með háþrýsting. Samtals 2.271 sjúklingur með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting (meðal slagbils-/þanbilsþrýstingur var 170/107 mmHg) fékk meðferð með amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði 10 mg/320 mg/25 mg, valsartani/hýdróklórtíazíði 320 mg/25 mg, amlodipini/valsartani 10 mg/320 mg eða hýdróklórtíazíði/amlodipini 25 mg/10 mg. Í upphafi rannsóknarinnar fengu sjúklingarnir ávísað lægri skömmtum af samsetningunni sem þeir fengu meðferð með og voru skammtarnir auknir smám saman þar til fullum meðferðarskammti var náð á 2. viku.

Á 8. viku var meðal lækun á slagbils-/þanbilsþrýstingi 39,7/24,7 mmHg hjá þeim sem fengu Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazíð, 33,5/21,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipin/valsartan og 31,5/19,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazíð. Meðferðin með þriggja lyfja samsetningunni hafði tölfræðilega yfirburði yfir meðferð með öllum þremur tveggja lyfja samsetningunum hvað varðar lækun á þanbils- og slagbilsþrýstingi. Lækun slagbils-/þanbilsþrýstings hjá þeim sem fengu Imprida HCT var 7,6/5,0 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazíð, 6,2/3,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipin/valsartan og 8,2/5,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazíð. Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif komu fram 2 vikum eftir að meðferð með hámarksskammti af Imprida HCT hófst. Tölfræðilega herra hlutfall sjúklinga náði stjórn á blóðþrýstingi (<140/90 mmHg) með Imprida HCT (71%) samanborið við allar hinar þrjár tveggja lyfja meðferðirnar, hverja fyrir sig (45-54%) ($p < 0,0001$).

Þegar sjónum var beint að skráningu ferliblóðþrýstings með sirita (ambulatory blood pressure monitoring), hjá undirhópi 283 sjúklinga, komu fram klínískir og tölfræðilegir yfirburðir hvað varðar lækun á 24 klukkustunda slagbils- og þanbilsþrýstingi hjá þeim sem fengu þriggja lyfja meðferðina, samanborið við meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði, valsartani/amlodipini og hýdróklórtíazíði/amlodipini.

Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Imprida HCT kemur í veg fyrir að kalsíumjónir komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin. Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækun blóðþrýstings í útafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Valsartan

Valsartan er öflugur, sértækur angiotensín II viðtakablokki sem er virkur eftir inntöku. Það hefur sértæka verkun á AT_1 undirflokk viðtaka en þekkt áhrif angiotensín II verða fyrir tilstilli hans.

Notkun valsartans handa sjúklingum með háþrýsting veldur lækun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni.

Eftir notkun staks skammts kemur blóðþrýstingslækkandi verkun fram hjá flestum sjúklingum innan 2 klst. og hámarkslækkun blóðþrýstings næst innan 4-6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta næst hámarkslækkun blóðþrýstings, hvaða skammts sem er, yfirleitt innan 2-4 vikna.

Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækniviðtaki í nýrnabarki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na^+Cl^- dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl^- bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagræingu sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldósteróns og kalíumtaps í þvagi, sem og minnkunar á kalíum í sermi.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Imprida HCT hjá öllum undirhópum barna við frumkomnum háþrýstingi. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Línulegt samhengi

Lyfjahvörf amlodipíns, valsartans og hýdróklórtíaziðs eru línuleg.

Amlodipín/valsartan/hýdróklórtíazið

Eftir inntöku Imprida HCT hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum næst hámarks plasmabéttni amlodipíns á 6-8 klukkustundum, valsartans á 3 klukkustundum og hýdróklórtíaziðs á 2 klukkustundum. Hraði og magn frásogs amlodipíns, valsartans og hýdróklórtíaziðs úr Imprida HCT er það sama og þegar lyfin eru gefin hvert fyrir sig.

Amlodipín

Frásog: Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipíni einu sér næst hámarksþéttni amlodipíns í plasma á 6-12 klst. Reiknað hefur verið út að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipíns.

Dreifing: Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipíni hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

Umbrot: Amlodipín umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni.

Útskilnaður: Brotthvarf amlodipíns úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga. 10% af amlodipíni sjálfu og 60% af umbrotsefnum amlodipíns skiljast út í þvagi.

Valsartan

Frásog: Eftir inntöku valsartans eins sér næst hámarksþéttni valsartans í plasma á 2-4 klst. Heildaraðgengi valsartans er að meðaltali 23%. Fæða dregur úr útsetningu (metið á grundvelli AUC) fyrir valsartani um u.þ.b. 40% og minnkar hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um u.þ.b. 50%, enda þótt plasmaþéttni valsartans sé sambærileg 8 klst. eftir inntöku hjá bæði þeim hópnum sem var fastandi og þeim sem ekki var fastandi. Þessi minnkun AUC tengist hins vegar ekki klínískt marktækri minnkun meðferðarverkunar og því má nota valsartan með mat eða án.

Dreifing: Dreifingarrúmmál valsartans við jafnvægi, eftir notkun í bláæð, er um það bil 17 lítrar, sem bendir til þess að valsartan dreifist ekki mikið til vefja. Valsartan er mikið bundið sermispróteinum (94-97%), einkum albumini í sermi.

Umbrot: Valsartan umbrottnar ekki mikið, því einungis um það bil 20% af gefnum skammti endurheimtist sem umbrotsefni. Lág þéttni hýdroxýumbrotsefnis hefur mælst í plasma (innan við 10% af AUC fyrir valsartan). Þetta umbrotsefni er lyfjafræðilega óvirkt.

Útskilnaður: Brotthvarf valsartans verður einkum í hægðum (um það bil 83% skammtsins) og þvagi (um það bil 13% skammtsins), aðallega í óbreyttu formi. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun valsartans úr plasma um það bil 2 l/klst. og nýrnaúthreinsunin er 0,62 l/klst. (um það bil 30% af heildarúthreinsun). Helmingunartími valsartans er um það bil 6 klst.

Hýdróklórtíazið

Frásog: Frásog hýdróklórtíaziðs eftir inntöku er hratt (t_{max} um 2 klukkustundir). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbílinu.

Áhrif fæðu á frásog hýdróklórtíaziðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíaziðs er 70% eftir inntöku.

Dreifing: Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazið í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúminum í sermi. Hýdróklórtíazið safnast einnig upp í rauðu blóðkornunum í um það bil 3 faldri þeirri þéttni sem er í plasma.

Umbrot: Hýdróklórtíazið skilst aðallega út á óbreyttu formi.

Útskilnaður: Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíaziðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíaziðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnapiplur.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára)

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Hámarksþéttni amlodipins í plasma næst á svipuðum tíma hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til hægari úthreinsunar amlodipins sem leiðir til stækkunar flatarmáls undir ferli (AUC) og lengri helmingunartíma brotthvarfs. Meðaltalsgildi almenns (systemic) AUC fyrir valsartan er yfir 70% hærra hjá öldruðum en ungum og skal því gæta varúðar þegar skammtar eru stækkaðir.

Almenn útsetning fyrir valsartani er örlítið meiri hjá öldruðum samanborið við unga einstaklinga, en ekki hefur verið sýnt fram á að þetta sé klínískt mikilvægt.

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfboðaliða.

Þar sem öll þrjú virku innihaldsefnin þolast jafn vel hjá yngri og eldri sjúklingum, er ráðlagt að nota venjulega skammta (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins. Eins og gera má ráð fyrir varðandi lyf sem um gildir að nýrnaúthreinsun er einungis 30% af heildarúthreinsun úr plasma, kom ekki fram neitt gagnkvæmt samband milli nýrnastarfsemi og almennrar (systemic) útsetningar fyrir valsartani.

Sjúklingar með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi mega því fá venjulegan upphafsskammt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Imprida HCT handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmeðferð (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan, langvarandi lifrarsjúkdóm er útsetning (metið á grundvelli gilda AUC) fyrir valsartani að meðaltali tvöföld á við það sem gerist hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (parað miðað við aldur, kyn og líkamsþyngd). Skert lifrastarfsemi er frábending við notkun Imprida HCT vegna þess að það inniheldur valsartan (sjá kafla 4.2 og 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í margskonar forklínískum rannsóknum á öryggi sem gerðar voru hjá nokkrum dýrategundum á amlodipini, valsartani, hýdróklórtíazíði, valsartani/hýdróklórtíazíði, amlodipini/valsartani og amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði (Imprida HCT), kom ekkert fram sem benti til almennra eiturverkana eða eiturverkana á markliffæri sem hafði slæm áhrif á þróun Imprida HCT til klínískrar notkunar hjá mönnum.

Forklínískar rannsóknir á öryggi sem stóðu yfir í allt að 13 vikur voru gerðar á amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði hjá rottum. Samsetningin olli viðbúinni fækkun rauðra blóðkorna (blóðkorna, blóðrauða, blóðkornaskila og netfrumna), aukningu þvagefnis í sermi, aukningu kreatínins í sermi, aukningu kalíums í sermi, ofvexti juxtaglomerular frumna í nýrum og staðbundnum fleiðrum í kirtilmaga rotta. Allar þessar breytingar gengu til baka eftir 4 vikna batatímabil og voru taldar vera ýkt lyfhrif.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð samsetningin var ekki rannsökuð með tilliti til eiturverkana á erfðaeðni eða krabbameinsvaldandi áhrifa þar sem ekkert benti til milliverkana milli þessara lyfja, sem hafa lengi verið á markaði. Amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazíð hafa hins vegar verið rannsökuð hvert í sínu lagi með tilliti til eiturverkana á erfðaeðni eða krabbameinsvaldandi áhrifa og voru niðurstöðurnar neikvæðar.

Amlodipin

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sást á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sást um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þóldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

Valsartan

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Hjá rottum reyndust skammtar, sem öllu eiturverkunum á mæður (600 mg/kg/dag) og gefnir voru á síðustu dögum meðgöngu og meðan afkvæmin voru höfð á spena, hafa í för með sér skemmri lifun, minni þyngdaraukningu og seinkaðan þroska (los á úteyra og op á hlust) hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6). Þessir skammtar hjá rottum (600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í öðrum rannsóknum á öryggi en klínískum rannsóknum höfðu stórir skammtar af valsartani (200 til 600 mg/kg líkamsþyngdar) hjá rottum í för með sér lækkun á gildum rauðra blóðfrumna (rauð blóðkorn, blóðrauði, blóðkornaskil) og vísbendingar um breytingar á nýrnablóðflæði (lítið eitt aukið þvagefni í plasma og ofvöxt og lútsækni (basophilia) í nýrnapiplum hjá karldýrum). Þessir skammtar hjá rottum (200 til 600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 6 og 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í silkiöpum höfðu svipaðir skammtar í för með sér hliðstæðar breytingar, en þó alvarlegri, sérstaklega í nýrunum þar sem breytingarnar þróuðust í nýrnakvilla (nephropathy) sem hafði í för með sér hækkun á þvagefni og kreatíníni.

Ofvöxtur jústaglómerúlarfrumna í nýrum kom einnig fram hjá báðum tegundunum Allar breytingar voru taldar stafa af lyfjafræðilegri verkun valsartans sem veldur langvarandi lágþrýstingi, sérstaklega hjá silkiöpum. Ofvöxtur jústaglómerúlarfrumna í nýrum virðist ekki skipta neinu máli hjá mönnum sem fá meðferðarskammta af valsartani.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa

Crospovidon

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa

Macrogol 4000

Talkúm

Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn taka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PVDC þynnur. Ein þynna inniheldur 7, 10 eða 14 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 20 öskjum, sem hver inniheldur 14 töflur.

PVC/PVDC rifgataðar stakskammtaþynnur til notkunar á sjúkrahúsum:

Pakkningastærðir: 56, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 4 öskjum, sem hver inniheldur 70 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/037-048

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNYJUNAR MARKAÐSLEYFIS

15.10.2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 320 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Gulbrúnar, sporöskjulaga töflur með sniðbrún og kúptar á báðum hliðum, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VFL“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök (essential hypertension) hjá fullorðnum sjúklingum sem náð hafa viðunandi blóðþrýstingslækkun með amlodipini, valsartani og hýdróklórtíazíði (HCT) hvort sem lyfin eru tekin hvert fyrir sig eða tvö í samsettu lyfjaformi og eitt sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur Imprida HCT er ein tafla á sólarhring, sem helst á að taka að morgni.

Áður en skipt er yfir á meðferð með Imprida HCT á að hafa náðst stjórn á blóðþrýsti sjúklings á stöðugum skammti af hverju innihaldsefni fyrir sig þegar þau eru tekin á sama tíma. Skammtur af Imprida HCT skal grundvallast á skammti hvers innihaldsefnis í samsetningunni fyrir sig á þeim tímapunkti sem skipt er yfir.

Stærsti ráðlagði skammtur af Imprida HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka hópa

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Vegna hýdróklórtíazíð innihaldsins má ekki nota Imprida HCT handa sjúklingum með þvagþurrð (sjá kafla 4.3) og handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsúnarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Vegna valsartan innihaldsins má ekki nota Imprida HCT handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Um sjúklinga sem eru með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi án gallteppu gildir að ráðlagður hámarksskammtur af valsartan er 80 mg og því hentar Imprida HCT ekki þeim sjúklingum (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Hjartabilun og kransæðasjúkdómur

Takmörkuð reynsla er af notkun Imprida HCT, sérstaklega við hámarksskammt, hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

Börn

Notkun Imprida HCT á ekki við hjá börnum (sjúklingar yngri en 18 ára) við ábendingunni háþrýstingur af óþekktri orsök.

Lyfjagjöf

Nota má Imprida HCT með eða án fæðu. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með dálitlu af vatni, á sama tíma sólarhringsins og helst að morgni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, öðrum sulfonamíðafleiðum, dihydropyridinafleiðum eða einhverju hjálparefnanna.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Skert lifrarstarfsemi, gallskorpulífur eða gallteppa.
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m²), þvagþurrð, og sjúklingar í skilunarmedferð.
- Þrálát blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumhækkun og óhóflega mikið magn þvagsýru í sermi með einkennum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Verulegur lágþrýstingur, þar með talið réttstöðulágþrýstingur, kom fram hjá 1,7% sjúklinga sem fengu meðferð með hámarksskammti af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) samanborið við 1,8% sjúklinga sem fengu valsartan/hýdróklórtíazið (320 mg/25 mg), 0,4% sjúklinga sem fengu amlodipín/valsartan (10 mg/320 mg) og 0,2% sjúklinga sem fengu hýdróklórtíazið/amlodipín (25 mg/10 mg) í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting án fylgikvilla.

Hjá sjúklingum með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál, svo sem þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum, getur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir þegar meðferð með Imprida HCT er hafin. Imprida HCT skal aðeins nota eftir að natríumskortur og/eða minnkað blóðrúmmál hefur verið leiðrétt.

Komi fram verulegur lágþrýstingur í tengslum við Imprida HCT skal leggja sjúklinginn útaf og ef þess gerist þörf skal gefa jafnþrýstið saltvatn með innrennsli í bláæð. Halda má meðferð áfram þegar blóðþrýstingurinn hefur náð jafnvægi.

Breytingar á söltum í sermi

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í samburðarrannsókninni á Imprida HCT jöfnuðust mótverkandi áhrif valsartans 320 mg og hýdróklórtíazíðs 25 mg á kalíum í sermi, um það bil út hjá mörgum sjúklingum. Hjá öðrum sjúklingum voru önnur hvor áhrifin yfirgnæfandi. Mæla skal þéttni salta í sermi með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegar breytingar á söltum.

Mæla skal þéttni salta í sermi, og sérstaklega kalíums, reglulega með viðeigandi millibili til að greina hugsanlegt ójafnvægi á blóðsöltum, einkum hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti, svo sem skerta nýrnastarfsemi, meðferð með öðrum lyfjum eða sem hafa áður verið með ójafnvægi á blóðsöltum.

Valsartan

Ekki er mælt með samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín o.s.frv.). Fylgjast skal með kalíumþéttni eftir því sem tilefni er til.

Hýdróklórtíazíð

Einungis skal hefja meðferð með Imprida HCT eftir að blóðkalíumlækkun og sérhver samfarandi blóðmagnesiumlækkun hefur verið leiðrétt. Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðkalíumlækkunar eða aukið blóðkalíumlækkun sem þegar er til staðar. Nota skal tíazíð þvagræsilyf með varúð hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda kalíumtapi, t.d. nýrnasjúkdóma sem valda tapi blóðsalta sem og skerta nýrnastarfsemi af völdum hjartasjúkðóms. Ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með hýdróklórtíazíði stendur, skal stöðva meðferð með Imprida HCT þar til kalíumþéttni hefur verið leiðrétt og hún helst stöðug.

Tíazíð þvagræsilyf geta leitt til blóðnatríumlækkunar og blóðlýtingar af völdum blóðklóríðlækkunar og þau geta einnig aukið blóðnatríumlækkun sem þegar er til staðar. Blóðnatríumlækkun með einkennum frá taugakerfi (ógleði, vaxandi rugli, sinnuleysi) hefur komið fram. Einungis skal hefja meðferð með hýdróklórtíazíði eftir að blóðnatríumlækkun, sem þegar er til staðar, hefur verið leiðrétt. Ef veruleg eða hröð blóðnatríumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Imprida HCT stendur, skal stöðva meðferð þar til þéttni natríums í blóði er aftur orðin eðlileg.

Hafa skal reglulegt eftirlit með jafnvægi blóðsalta, sérstaklega kalíums, natríums og magnesíums, hjá öllum sjúklingum sem fá tíazíð þvagræsilyf.

Skert nýrnastarfsemi

Tíazíð þvagræsilyf geta valdið auknu köfnunarefni í blóði hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm. Þegar Imprida HCT er notað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með þéttni blóðsalta í sermi (þar með talið kalíums), kreatíníns og þvagsýru. Ekki má nota Imprida HCT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmedferð (sjá kafla 4.3).

Ekki þarf að breyta skömmtum Imprida HCT handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($GFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m²).

Nýrnaslagæðarþrengsli

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Imprida HCT handa sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum eða báðum megin né handa sjúklingum sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli.

Nýrnaígræðsla

Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öryggi við notkun Imprida HCT handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Skert lifrarstarfsemi

Brotthvarf valsartans verður einkum á óbreyttu formi í galli en amlodipin umbrotnar mikið í lifur. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi án gallteppu, er hámarks ráðlagður skammtur 80 mg af valsartani og því hentar Imprida HCT ekki þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Hjartabilun og kransæðasjúkdómur

Gera má ráð fyrir að hömlun á renin-angiotensin-aldosteronkerfinu valdi breytingum á nýrnastarfsemi hjá þeim sem eru næmir fyrir slíku. Hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun, en vera má að nýrnastarfsemi þeirra sé háð virkni renin-angiotensin-aldosteronkerfisins, hefur meðferð með angiotensin-converting enzyme (ACE) hemlum og angiotensin viðtakablokkum verið tengd þvagþurrð og/eda versnandi blóðnituraukningu sem (í mjög sjaldgæfum tilvikum) getur leitt til bráðrar nýrnabilunar og/eda dauða. Greint hefur verið frá svipuðum niðurstöðum vegna valsartans.

Í langtíma rannsókn á amlodipini með samanburði við lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA (New York Heart Association Classification) flokkum III og IV, sem ekki var vegna blóðþurrðar, tengdist amlodipin fjölgun tilkynninga um lungnabjúg þrátt fyrir að enginn marktækur munur væri á tíðni versnunar hjartabilunar, samanborið við lyfleysu.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og kransæðasjúkdóm, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem upplýsingar um þessa sjúklinga eru takmarkaðar.

Ósæðar- og míturlökupreglsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um öll önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar-eda míturlökupreglsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angiotensin II viðtakablokkum á meðgöngu. Hjá sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensin II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensin II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Frumkomið aldosteronheilkenni

Ekki ætti að nota angiotensin II viðtakablokkann valsartan handa sjúklingum með frumkomið aldosteronheilkenni vegna þess að sjúkdómurinn hefur áhrif á renin-angiotensinkerfið. Því er ekki ráðlagt að nota Imprida HCT hjá þessum sjúklingum.

Rauðir úlfar

Greint hefur verið frá því að þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geti valdið versnun eða virkjun rauðra úlfa.

Aðrar efnaskiptatruflanir

Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta breytt sykurþoli og aukið þétni kólesteróls, þriglýseríða og þvagsýru í sermi. Hjá sjúklingum með sykursýki getur þurft að breyta skömmtum insúlíns eða sykursýkislyfja til inntöku.

Vegna hýdróklórtíazíðhlutans, má ekki nota Imprida HCT þegar þvagsýruhækkun í blóði með einkennum er til staðar. Hýdróklórtíazíð getur aukið magn þvagsýru í sermi vegna minnkaðrar úthreinsunar þvagsýru og getur þannig valdið enn meiri þvagsýruhækkun í blóði og þar með þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir því.

Tíazíð draga úr útskilnaði kalsíums í þvagi og geta valdið smávægilegri, ósamfelldri hækkun kalsíums í sermi án þess að þekktar truflanir á efnaskiptum kalsíums séu til staðar. Sjúklingar með blóðkalsíumhækkun mega ekki nota Imprida HCT og einungis skal nota það eftir að blóðkalsíumhækkun sem er til staðar hefur verið leiðrétt. Stöðva skal meðferð með Imprida HCT ef blóðkalsíumhækkun kemur fram meðan á meðferð stendur. Hafa skal reglulegt eftirlit með sermisþéttni kalsíums meðan á meðferð með tíazíðum stendur. Veruleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi í kalkkirtlum. Hætta skal meðferð með tíazíðum áður en virkni kalkkirtla er rannsökuð.

Ljósnaemi

Greint hefur verið frá tilvikum um ljósnaemisviðbrögð við meðferð með þvagræsilyfjum af flokki tíazíða (sjá kafla 4.8). Ef ljósnaemisviðbrögð koma fram meðan á meðferð með Imprida HCT stendur er mælt með því að stöðva meðferðina. Ef talið er nauðsynlegt að hefja aftur meðferð með þvagræsilyfi, er mælt með því að svæði sem eru útsett fyrir sólarljósi eða tilbúnum UVA geislum séu varin.

Bráð þrönghornsgláka

Í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs, sem er súlfónamíð, hafa komið fram viðbrögð sem leitt hafa til bráðrar tímabundinnar þrengingar ljósops og bráðrar þrönghornsgláku. Einkennið eru m.a. brátt tilkomin minnkuð sjónskerpa eða verkir í augum og yfirleitt koma þau innan nokkurra klukkustunda eða viku frá því að meðferð hefst. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur leitt til óafturkræfs sjóntaps.

Aðalmeðferðin er að stöðva notkun hýdróklórtíazíðs eins hratt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að íhuga skjóta lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef augnþrýstingurinn er áfram hár. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum og penicillínofnæmi.

Almenn atriði

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa ofnæmi fyrir öðrum angiotensín II viðtakablokkum. Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði er líklegra hjá sjúklingum með ofnæmi og astma.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar og fylgjast oftast með blóðþrýstingi hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega við hámarksskammt Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, þar sem fyrirbyggjandi gögn um þennan sjúklingahóp eru takmörkuð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf hafa verið gerðar með Imprida HCT Þess vegna eru í þessum kafla einungis tilgreindar milliverkanir við önnur lyf sem þekktar eru fyrir hvert virku innihaldsefnanna fyrir sig.

Engu að síður er mikilvægt að hafa í huga að Imprida HCT getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Samhliða notkun ekki ráðlögð

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Valsartan og HCT	Lítíum	Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á sermisþéttni lítíums og eiturverkunum, við samhliða notkun með ACE hemlum og tíazíðum, þar með talið hýdróklórtíazíði. Þrátt fyrir að ekki liggi fyrir reynsla af samhliða notkun valsartans og lítíums er ekki mælt með slíkri samhliða notkun. Ef nauðsynlegt er að nota bæði lyfin er mælt með ítarlegu eftirliti með sermisþéttni lítíums (sjá kafla 4.4).
Valsartan	Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og annað sem getur hækkað kalíumþéttni	Ef samhliða valsartani er talið nauðsynlegt að nota lyf sem hefur áhrif á kalíumþéttni er mælt með tíðu eftirliti með plasmþéttni kalíums.
Amlodipin	Greipaldin eða greipaldinsafi	Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Gæta þarf varúðar við samhliða notkun

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Amlodipin	<i>CYP3A4 hemlar</i> (þ.e. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritromýsini, verapamíli eða diltiazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodípíni marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.
	<i>CYP3A4 hvatar</i> (flogaveikilyf [t.d. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i> [jóhannesarjurt])	Engin gögn liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samtímis notkun CYP3A4-hvata (t.d. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>) getur leitt til minnkaðrar plasmþéttni amlodipins. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodipins og CYP3A4-hvata.
	<i>Simvastatin</i>	Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodípíni og 80 mg af simvastatíni olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatíni samanborið við notkun simvastatíns eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatíns við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodípíni.

	<i>Dantrolen (innrennsli)</i>	Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamíls og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipíns hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.
Valsartan og HCT	<i>Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir cyklóoxýgenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar), acetylsalicylsýra (>3 g/sólarhring) og ósértæk bólgueyðandi verkjalyf (NSAID)</i>	Bólgueyðandi verkjalyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif bæði angiotensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazíðs þegar þau eru gefin samhliða. Ennfremur getur samhliða notkun Imprida HCT og bólgueyðandi verkjalyfja leitt til versunar nýrnastarfsemi og aukið sermispéttni kalíums. Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.
Valsartan	<i>Hemlar á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir)</i>	Niðurstöður <i>in vitro</i> rannsókna á lifrarvef úr mönnum benda til þess að valsartan sé hvarfefni upptökuflutningspróteinsins OATP1B1 og útflæðisflutningspróteinsins MRP2, í lifrarfrumum. Samhliða notkun með hemlum á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir) getur aukið útsetningu fyrir valsartani.
HCT	<i>Áfengi, barbitúröt og ávanabindandi verkjalyf</i>	Samhliða gjöf tíazíð þvagræsilyfja og efna sem einnig hafa blóðþrýstingslækkandi áhrif (t.d. með því að draga úr adrenavirkni í miðtaugakerfinu eða með því að hafa bein æðavíkkandi áhrif) getur aukið stöðubundinn lágþrýsting.
	<i>Amantadin</i>	Tíazíð, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadins.
	<i>Andkólnírvirk lyf og önnur lyf sem hafa áhrif á hreyfingar meltingarvegar</i>	Andkólnírvirk lyf (t.d. atropín, biperíden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða, vegna minni hreyfinga meltingarvegar og hægari magatæmingar. Hins vegar er búist við að lyf sem auka hreyfingar meltingarvegarins, svo sem cisapríd, geti dregið úr aðgengi þvagræsilyfja af flokki tíazíða.
	<i>Lyf við sykursýki (t.d. insúlín og sykursýkilyf til inntöku)</i> – <i>Metformín</i>	Tíazíð geta breytt sykurþoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkilyfja. Gæta skal varúðar við notkun metformíns vegna hættu á mjólkursýrublóðsýringu af völdum mögulegrar starfrænnar nýrnabilunar í tengslum við notkun hýdróklórtíazíðs.
	<i>Beta-blokkar og diazoxíd</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíðs, og beta-blokka getur aukið hættuna á blóðsykurshækkun. Þvagræsilyf af flokki tíazíða, þ.m.t. hýdróklórtíazíð, geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif diazoxíðs.

<i>Ciclosporin</i>	Samhliða meðferð með ciclosporini getur aukið hættu á óhóflega miklu magni þvagsýru í sermi og þvagsýrugigtarkvillum.
<i>Frumueyðandi lyf</i>	Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, geta minnkað útskilnað frumueyðandi lyfja (t.d. cyclofosamid, metotrexat) um nýru og aukið mergbælandi áhrif þeirra.
<i>Digitalisglýkósíðar</i>	Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíaziða geta komið fram sem aukaverkanir og aukið hættu á hjartsláttartruflunum af völdum digitalis.
<i>Skuggaefni sem innihalda joð</i>	Við vökvaskort vegna þvagræsimeðferðar er aukin hætta á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar um er að ræða stóra skammta af skuggaefnum sem innihalda joð. Leiðréttu skal vökvajafnvægi fyrir gjöf skuggaefnisins.
<i>Jónaskiptaresín</i>	Colestyramin og colestipol draga úr frásogi tíazið þvagræsilyfja, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs. Þetta getur leitt til þess að meðferðaráhrif tíazið þvagræsilyfja náist ekki. Hins vegar, ef skömmun hýdróklórtíaziðs og resína er sett þannig upp að hýdróklórtíazið sé gefið að minnsta kosti 4 klst. áður eða 4-6 klst. eftir að resín eru gefin, gæti það haldið þessari milliverkun í lágmarki.
<i>Lyf sem hafa áhrif á kalíumpéttni í sermi</i>	Samhliða gjöf kalíumlosandi þvagræsilyfja, barkstera, hægðalyfja, ACTH (adrenocorticotropic hormone), amfotericins, carbenoxolons, penicillins G og salicylsýruafleiða eða lyfja við hjartsláttaróreglu geta aukið kalíumlækkandi áhrif hýdróklórtíaziðs. Ef nota á þessi lyf ásamt samsetningu amlodipins/valsartans/hýdróklórtíaziðs er mælt með að fylgst sé með kalíumpéttni í plasma.
<i>Lyf sem hafa áhrif á natríumpéttni í sermi</i>	Áhrif þvagræsilyfja til blóðnatríumlækkunar geta aukist við samhliða gjöf lyfja svo sem þunglyndislyfja, geðrofslyfja, flogaveikilyfja o.s.frv. Gæta skal varúðar við langtímanotkun þessara lyfja.
<i>Lyf sem gætu valdið torsades de pointes</i>	Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gefa hýdróklórtíazið með varúð þegar það er gefið í tengslum við lyf sem geta valdið <i>torsades de pointes</i> , sérstaklega lyf við hjartsláttaróreglu í flokki Ia og flokki III og sum geðrofslyf.
<i>Lyf til meðferðar við þvagsýrugigt (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)</i>	Aðlögun á skammti lyfja sem auka útskilnað þvagsýru getur verið nauðsynleg vegna þess að hýdróklórtíazið getur aukið sermispéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að stækka skammta probenecids eða sulfinpyrazons. Samhliða notkun með þvagræsilyfjum af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziði, getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allopurinoli.
<i>Metyldopa</i>	Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um blóðlýsublóðleysi hjá sjúklingum á samhliða meðferð með hýdróklórtíaziði og metyldopa.
<i>Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun (t.d. tubocurarin)</i>	Tíazið, þ.m.t. hýdróklórtíazið, auka verkun curareafleiðna.

<i>Önnur lyf við háum blóðþrýstingi</i>	Tíazið auka blóðþrýstingslækkandi verkun annara blóðþrýstingslækkandi lyfja (t.d. guanetidíns, metýldópa, betablokka, æðavíkkandi lyfja, kalsíumgangaloka, ACE hemla, angíótensín viðtakahemla og renínhemla með beina verkun).
<i>Blóðþrýstingshækkandi amín (t.d. noradrenalín og adrenalín)</i>	Hýdróklórtíazið geta dregið úr svörun við blóðþrýstingslækkandi amínum svo sem noradrenalíni. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er ekki fullþekkt og ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.
<i>D-vítamín og kalsíumsölt</i>	Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða, þ.m.t. hýdróklórtíaziðs, og D-vítamíns eða kalsíumsalta getur aukið hækkun á þéttni kalsíums í sermi. Samhliða notkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða getur leitt til blóðkalsíumhækkunar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumhækkun (t.d. vegna kalkvakaóhöfs, illkynja sjúkdóms eða D-vítamín miðlaðs sjúkdómsástands) með því að auka endurupptöku kalsíums í nýrnapiplum.

Engar milliverkanir

Innihaldsefni Imprida HCT hvert um sig	Þekktar milliverkanir við eftirtalin lyf	Áhrif milliverkunarinnar við önnur lyf
Valsartan	<i>Önnur</i> (cimetidin, warfarin, furosemíð, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazið, amlodipin, glibenclamid)	Í rannsóknum á lyfjamilliverkunum með valsartani einu og sér hefur engar milliverkana sem máli skipta í klínísku tilliti orðið vart milli valsartans og einhvers eftirfarandi lyfja: cimetidin, warfarin, furosemíð, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazið, amlodipin, glibenclamid. Sum þessara lyfja geta milliverkað við hýdróklórtíazið hluta Imprida HCT (sjá milliverkanir sem tengjast HCT).
Amlodipin	<i>Annað</i>	Amlodipin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns, digoxíns, warfaríns eða ciclosporíns í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Amlodipin

Öryggi við notkun amlodipíns á meðgöngu er ekki þekkt. Í dýrarannsóknum sáust eitiráhrif á æxlun við háa skammta (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er aðeins ráðlögð ef ekki finnst annar öruggur meðferðarmöguleiki og ef sjálfur sjúkdómurinn hefur í för með sér meiri hættu fyrir heilsu móðurinnar og fóstursins.

Valsartan

Notkun angiotensin II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensin II viðtakablokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna á hættu á vansköpunum í kjölfar útsetningar fyrir ACE hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki staðfest slíka hættu. Þó er ekki hægt að útiloka lítilliga aukna áhættu. Á meðan engar niðurstöður liggja fyrir úr faraldsfræðilegum samanburðarrannsóknum hvað varðar áhættu í tengslum við notkun angiotensin II viðtakablokka, má vera að svipuð hætta sé til staðar fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensin II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensin II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á.

Þekkt er að útsetning fyrir angiotensin II viðtakablokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu eykur líkur á fósturskemmdum (skertri nýrnastarfsemi, legvatnsbresti, seinkaðri beinmyndun höfuðkúpu) og eiturverkunum á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingi, kalíumhækkun í blóði) (sjá kafla 5.3).

Hafi þunguð kona notað angiotensin II viðtakablokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Börn mæðra sem notuðu angiotensin II viðtakablokka á meðgöngu skulu vera undir nánun eftirliti hvað varðar lágþrýsting (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazíð

Takmörkuð reynsla er af meðferð með hýdróklórtíazíði á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarránnóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Á grundvelli lyfjafræðilegs verkunarháttar hýdróklórtíazíðs getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflunum á saltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá föstri eða nýbura.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Engin reynsla er af notkun Imprida HCT hjá þunguðum konum. Samkvæmt fyrirliggjandi gögnum um innihaldsefnin er notkun Imprida HCT ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu og lyfið má alls ekki nota á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagið

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun valsartans og/eða amlodipins við brjóstagið.

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Stórir skammtar af tíazíðum sem valda mikið auknum þvaglátum geta hamlað mjólkurmyndun. Ekki er mælt með að nota Imprida HCT meðan barn er haft á brjósti. Ef konur sem hafa barn á brjósti nota Imprida HCT skal nota eins litla skammta og hægt er. Æskilegra er að nota aðra meðferð þar sem nánari upplýsingar um öryggi hjá konum með barn á brjósti liggja fyrir um, einkum þegar um er að ræða brjóstagið handa nýburum eða fyrirburum.

Frjósemi

Engar klínískar frjósemisránnóknir hafa verið gerðar með Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan hafði engar aukaverkanir á æxlunarþæfni rotta, hvorki karlkyns né kvenkyns, við skammta til inntöku sem voru allt að 200 mg/kg/sólarhring. Sá skammtur er 6 faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við 320 mg sólarhringsskammt til inntöku og 60 kg sjúkling).

Amlodipin

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur og notkun véla skal haft í huga að stundum geta komið fram sundl og þreyta.

4.8 Aukaverkanir

Neðangreindar upplýsingar varðandi öryggi Imprida HCT byggjast á klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið á Imprida HCT og þekktum upplýsingum um öryggi hvers innihaldsefnis fyrir sig, þ.e. amlodipins, valsartans og hýdróklórtíazíðs.

Upplýsingar um Imprida HCT

Lagt hefur verið mat á öryggi Imprida HCT við hámarksskammt þess, sem er 10 mg/320 mg/25 mg, í einni skammtíma (8 vikna) klínískri samanburðarrannsókn hjá 2.271 sjúklingi þar af fengu 582 valsartan í samsetningu með amlodipini og hýdróklórtíazíði. Aukaverkanir voru almennt vægar og tímabundnar og sjaldan þurfti að hætta meðferð vegna þeirra. Í þessari klínísku samanburðarrannsókn með virkum samanburði voru sundl og lágþrýstingur (0,7%) algengustu ástæður þess að hætta þurfti meðferð með Imprida HCT.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur komu ekki fram neinar nýjar marktækar eða óvæntar aukaverkanir af þriggja lyfja meðferðinni samanborið við þekktar aukaverkanir af meðferð með lyfjunum einum sér eða tveggja lyfja samsetningum.

Í klínísku samanburðarrannsókninni sem stóð yfir í 8 vikur voru breytingar á rannsóknastofugildum sem komu fram í tengslum við Imprida HCT samsetninguna, minniháttar og í samræmi við lyfjafræðilegan verkunarmáta lyfjanna hvers fyrir sig. Valsartan hlutinn í þriggja lyfja samsetningunni dró úr blóðkalíumlækkandi áhrifum hýdróklórtíazíðs.

Eftirtaldar aukaverkanir, sem tilgreindar eru samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni, tengjast Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) og amlodipini, valsartani og HCT hverju fyrir sig. Mjög algengar: $\geq 1/10$, algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$, koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni	Amlodipín	Valsartan	HCT
		Imprida HCT			
Blóð og eitlar	Kyrningaleysi, beinmergsbæling	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Lækkun blóðrauða og blóðkornaskila	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Rauðalosblóðleysi	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Hvítfrumnafæð	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Daufkyrningafæð	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
	Vanmyndunarblóðleysi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Blóðkalsíumhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðsykurshækkun	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Blóðfituhækkun	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þvagsýruhækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Blóðkalíumlækkun	Algengar	--	--	Mjög algengar
	Blóðmagnesiumlækkun	--	--	--	Algengar
	Blóðnatríumlækkun	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Versnun sykkurefnaskipta	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Þunglyndi	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Svefnleysi/svefntruflanir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Skapsveiflur	--	Sjaldgæfar	--	

Taugakerfi	Röskun á samhæfingu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Sundl	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Stöðubundið sundl, sundl við áreynslu	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breytingar á bragðskyni	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Utanstrýtuheilkenni	--	Tíðni ekki þekkt	--	--
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	--	Mjög sjaldgæfar
	Ofstæling	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Dofi/náladofi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Úttaugakvilli, taugakvilli	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Svefnhöfgi	Sjaldgæfar	Algengar	--	--
	Yfirlið	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Skjálfti	--	Sjaldgæfar	--	--
Augu	Bráð þrönghornsgláka	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Sjónskerðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
Eyru og vöfundarhús	Suð fyrir eyrum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Svimi	Sjaldgæfar	--	Sjaldgæfar	--
Hjarta	Hjartsláttarónot	--	Algengar	--	--
	Hraðsláttur	Sjaldgæfar	--	--	--
	Hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatif)	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
	Hjartadrep	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
Æðar	Roði í húð	--	Algengar	--	--
	Lágþrýstingur	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Réttstöðulágþrýstingur	Sjaldgæfar	--	--	Algengar
	Bláæðabólga, segabláæðabólga	Sjaldgæfar	--	--	--
	Æðabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Hósti	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	--
	Mæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Andnauð, lungnabjúgur, lungnabólga	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Nefslímubólga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Erting í hálsi	Sjaldgæfar	--	--	--

Meltingarfæri	Óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
	Slæm lykt frá munni	Sjaldgæfar	--	--	--
	Breyting á hægðavenjum	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hægðatregða	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð matarlyst	--	--	--	Algengar
	Niðurgangur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Meltingartruflanir	Algengar	Sjaldgæfar	--	--
	Magabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ofvöxtur tannholds	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	--	Algengar
	Brisbólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Koma örsjaldan fyrir
	Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
	Lifur og gall				
Lifur og gall	Hækkun lifrarensíma, þ.m.t. bilirubins í sermi	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Lifrabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--	--
	Gallteppa í lifur, gula	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Hárlos	--	Sjaldgæfar	--	
	Ofsabjúgur	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt	--
	Viðbrögð í húð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning á rauðum úlfum í húð	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir
	Regnbogaróðabot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Tíðni ekki þekkt
	Útbrot	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsvittun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þjónsnemisviðbrögð*	--	--	--	Mjög sjaldgæfar
	Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Purpuri	--	Sjaldgæfar	--	Mjög sjaldgæfar
	Útbrot	--	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	Algengar
	Mislitun húðar	--	Sjaldgæfar	--	--
	Ofsakláði og annars konar útbrot	--	Koma örsjaldan fyrir	--	Algengar
	Æðabólga með drep og drep í húðþekju	--	--	--	Koma örsjaldan fyrir

Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Bakverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Liðbólгур	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvakippir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vöðvaslappleiki	Sjaldgæfar	--	--	--
	Vöðvaverkir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt	--
	Verkir í útlimum	Sjaldgæfar	--	--	--
Nýru og þvaggfæri	Aukning kreatínins í sermi	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Truflun á þvagliátum		Sjaldgæfar		
	Næturmiga	--	Sjaldgæfar	--	--
	Óeðlilega tíð þvagliát	Algengar	Sjaldgæfar		
	Skert nýrnastarfsemi	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Bráð nýrnabilun	Sjaldgæfar	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi	--	--	Tíðni ekki þekkt	Mjög sjaldgæfar
Æxlunarfæri og brjóst	Getuleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Algengar
	Brjóstastækkun hjá körlum		Sjaldgæfar	--	--
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Gangstol, gangtruflanir	Sjaldgæfar	--	--	--
	Þróttleysi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	Tíðni ekki þekkt
	Vanlíðan, slappleiki	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þreyta	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar	--
	Brjóstverkur sem ekki tengist hjarta	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þjúgur	Algengar	Algengar	--	--
	Verkir	--	Sjaldgæfar	--	--
	Hiti	--	--	--	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Aukning lípiða		--		Mjög algengar
	Aukning köfnunarefnis úr þvagefni í blóði (BUN)	Sjaldgæfar	--	--	--
	Aukin þvagsýra í blóði	Sjaldgæfar	--	--	
	Sykurmiga				Mjög sjaldgæfar
	Kalíumlækkun í sermi	Sjaldgæfar	--	--	--
	Kalíumhækkun í sermi	--	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Þyngdaraukning	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--	--
	Þyngdartap	--	Sjaldgæfar	--	--

* Sjá kafla 4.4 Ljósæmi

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun með Imprida HCT. Helsta einkenni ofskömmtnunar með valsartani er hugsanlega mikill lágþrýstingur með sundli. Ofskömmtnun með amlodipini getur leitt til mikillar útlægrar æðavíkkunar og hugsanlega hraðsláttar vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og hugsanlega langvinnum lágþrýstingi sem getur meðal annars endað í losti og verið banvænn, í tengslum við meðferð með amlodipini.

Meðferð

Amlodipin/Valsartan/Hýdróklórtíazið

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmtnunar með Imprida HCT krefst inngríps til stuðnings við hjarta og blóðrás, þ.m.t. ört eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, útlimum haldið í hárrí stellingu og eftirlit með blóðrúmmáli og þvagmyndun. Æðaherpandi lyf gæti komið að gagni við að ná upp æðaspennu og blóðþrýstingi, svo framarlega sem ekki er frábending fyrir slíkri notkun. Gjóf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Amlodipin

Ef skammt er um liðið frá því lyfið var tekið inn má íhuga að framkalla uppköst eða beita magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjóf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum tafarlaust eða allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins, dregur marktækt úr frásogi amlodipins. Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja amlodipin með blóðskilun.

Valsartan

Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja valsartan með blóðskilun.

Hýdróklórtíazið

Ofskömmtnun með hýdróklórtíaziði tengist minnkun á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðalækkun) og ofþornun vegna mikillar þvagræsingar. Algengustu einkenni ofskömmtnunar eru ógleði og svefnhöfði. Blóðkalíumlækkun getur valdið vöðvakippum og/eða áberandi hjartsláttartruflunum í tengslum við samhlíða notkun með digitalis glýkósíðum eða ákveðnum lyfjum við hjartsláttartruflunum.

EKKI hefur verið ákvarðað að hve miklu leyti hægt sé að fjarlægja hýdróklórtíazið með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiotensín II viðtakablokkar, óblandaðir (valsartan), í samsetningu með dihydropyridínafleiðum (amlodipin) og þvagræsilyfjum af flokki tíaziða (hýdróklórtíazið), ATC flokkur: C09DX01.

Í Imprida eru þrjú blóðþrýstingslækkandi lyf sem með mismunandi verkunarmáta lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: Amlodipin tilheyrir flokki kalsíumgangaloka, valsartan tilheyrir flokki angiotensín II viðtakablokka og hýdróklórtíazið tilheyrir þvagræsilyfjum af flokki tíaziða. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun.

Amlodipin/Valsartan/Hýdróklórtíazíð

Imprida HCT var rannsakað í tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum með háþrýsting. Samtals 2.271 sjúklingur með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan háþrýsting (meðal slagbils-/þanbilsþrýstingur var 170/107 mmHg) fékk meðferð með amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði 10 mg/320 mg/25 mg, valsartani/hýdróklórtíazíði 320 mg/25 mg, amlodipini/valsartani 10 mg/320 mg eða hýdróklórtíazíði/amlodipini 25 mg/10 mg. Í upphafi rannsóknarinnar fengu sjúklingarnir ávísað lægri skömmtum af samsetningunni sem þeir fengu meðferð með og voru skammtarnir auknir smám saman þar til fullum meðferðarskammti var náð á 2. viku.

Á 8. viku var meðal lækun á slagbils-/þanbilsþrýstingi 39,7/24,7 mmHg hjá þeim sem fengu Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazíð, 33,5/21,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipin/valsartan og 31,5/19,5 mmHg hjá þeim sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazíð. Meðferðin með þriggja lyfja samsetningunni hafði tölfræðilega yfirburði yfir meðferð með öllum þremur tveggja lyfja samsetningunum hvað varðar lækun á þanbils- og slagbilsþrýstingi. Lækun slagbils-/þanbilsþrýstings hjá þeim sem fengu Imprida HCT var 7,6/5,0 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu valsartan/hýdróklórtíazíð, 6,2/3,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipin/valsartan og 8,2/5,3 mmHg meiri en hjá þeim sem fengu amlodipin/hýdróklórtíazíð. Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif komu fram 2 vikum eftir að meðferð með hámarksskammti af Imprida HCT hófst. Tölfræðilega herra hlutfall sjúklinga náði stjórn á blóðþrýstingi (<140/90 mmHg) með Imprida HCT (71%) samanborið við allar hinar þrjár tveggja lyfja meðferðirnar, hverja fyrir sig (45-54%) ($p < 0,0001$).

Þegar sjónum var beint að skráningu ferliblóðþrýstings með sirta (ambulatory blood pressure monitoring), hjá undirhópi 283 sjúklinga, komu fram klínískir og tölfræðilegir yfirburðir hvað varðar lækun á 24 klukkustunda slagbils- og þanbilsþrýstingi hjá þeim sem fengu þriggja lyfja meðferðina, samanborið við meðferð með valsartani/hýdróklórtíazíði, valsartani/amlodipini og hýdróklórtíazíði/amlodipini.

Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Imprida HCT kemur í veg fyrir að kalsíumjónir komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin. Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækun blóðþrýstings í útafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Valsartan

Valsartan er öflugur, sértækur angiotensín II viðtakablokki sem er virkur eftir inntöku. Það hefur sértæka verkun á AT_1 undirflokk viðtaka en þekkt áhrif angiotensín II verða fyrir tilstilli hans.

Notkun valsartans handa sjúklingum með háþrýsting veldur lækun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni.

Eftir notkun staks skammts kemur blóðþrýstingslækkandi verkun fram hjá flestum sjúklingum innan 2 klst. og hámarkslækkun blóðþrýstings næst innan 4-6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta næst hámarkslækkun blóðþrýstings, hvaða skammts sem er, yfirleitt innan 2-4 vikna.

Hýdróklórtíazið

Verkunarstaður þvagræsilyfja af flokki tíaziða er einkum í fjærþíplum nýrna (renal distal convoluted tubule). Sýnt hefur verið fram á að hásækni viðtaki í nýrnabarki er helsti bindistaður hvað varðar verkun þvagræsilyfja af flokki tíaziða og hömlun á NaCl (natríumklóríð) flutningi í fjærþíplum nýrna. Verkunarháttur tíaziða er hömlun á Na^+Cl^- dælu, hugsanlega með því að keppa um Cl^- bindistað og hafa þannig áhrif á endurupptöku salta: bein áhrif með auknum útskilnaði natríums og klóríðs í nokkurn veginn sama magni og óbein áhrif með þvagræsingum sem minnkar plasmarúmmál, sem aftur leiðir til aukinnar virkni reníns í plasma, seytingar aldósteróns og kalíumtaps í þvagi, sem og minnkunar á kalíum í sermi.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Imprida HCT hjá öllum undirhópum barna við frumkomnum háþrýstingi. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Línulegt samhengi

Lyfjahvörf amlodipíns, valsartans og hýdróklórtíaziðs eru línuleg.

Amlodipín/valsartan/hýdróklórtíazið

Eftir inntöku Imprida HCT hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum næst hámarks plasmabéttni amlodipíns á 6-8 klukkustundum, valsartans á 3 klukkustundum og hýdróklórtíaziðs á 2 klukkustundum. Hraði og magn frásogs amlodipíns, valsartans og hýdróklórtíaziðs úr Imprida HCT er það sama og þegar lyfin eru gefin hvert fyrir sig.

Amlodipín

Frásog: Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipíni einu sér næst hámarksþéttni amlodipíns í plasma á 6-12 klst. Reiknað hefur verið út að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipíns.

Dreifing: Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipíni hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

Umbrot: Amlodipín umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni.

Útskilnaður: Brotthvarf amlodipíns úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga. 10% af amlodipíni sjálfu og 60% af umbrotsefnum amlodipíns skiljast út í þvagi.

Valsartan

Frásog: Eftir inntöku valsartans eins sér næst hámarksþéttni valsartans í plasma á 2-4 klst. Heildaraðgengi valsartans er að meðaltali 23%. Fæða dregur úr útsetningu (metið á grundvelli AUC) fyrir valsartani um u.þ.b. 40% og minnkar hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um u.þ.b. 50%, enda þótt plasmaþéttni valsartans sé sambærileg 8 klst. eftir inntöku hjá bæði þeim hópnum sem var fastandi og þeim sem ekki var fastandi. Þessi minnkun AUC tengist hins vegar ekki klínískt marktækri minnkun meðferðarverkunar og því má nota valsartan með mat eða án.

Dreifing: Dreifingarrúmmál valsartans við jafnvægi, eftir notkun í bláæð, er um það bil 17 lítrar, sem bendir til þess að valsartan dreifist ekki mikið til vefja. Valsartan er mikið bundið sermispróteinum (94-97%), einkum albumini í sermi.

Umbrot: Valsartan umbrotnar ekki mikið, því einungis um það bil 20% af gefnum skammti endurheimtist sem umbrotsefni. Lág þéttni hýdroxýumbrotsefnis hefur mælst í plasma (innan við 10% af AUC fyrir valsartan). Þetta umbrotsefni er lyfjafræðilega óvirkt.

Útskilnaður: Brothvarf valsartans verður einkum í hægðum (um það bil 83% skammtsins) og þvagi (um það bil 13% skammtsins), aðallega í óbreyttu formi. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun valsartans úr plasma um það bil 2 l/klst. og nýrnaúthreinsunin er 0,62 l/klst. (um það bil 30% af heildarúthreinsun). Helmingunartími valsartans er um það bil 6 klst.

Hýdróklórtíazíð

Frásog: Frásog hýdróklórtíazíðs eftir inntöku er hratt (t_{max} um 2 klukkustundir). Aukning í meðaltali AUC er línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á meðferðarbílinu.

Áhrif fæðu á frásog hýdróklórtíazíðs, ef einhver eru, hafa lítið klínískt mikilvægi. Heildaraðgengi hýdróklórtíazíðs er 70% eftir inntöku.

Dreifing: Sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál er 4-8 l/kg. Hýdróklórtíazíð í blóðrásinni er bundið próteinum í sermi (40-70%), einkum albúminum í sermi. Hýdróklórtíazíð safnast einnig upp í rauðu blóðkornunum í um það bil 3 faldri þéttni sem er í plasma.

Umbrot: Hýdróklórtíazíð skilst aðallega út á óbreyttu formi.

Útskilnaður: Helmingunartími útskilnaðar hýdróklórtíazíðs úr plasma er að meðaltali 6 til 15 klst. í endanlega útskilnaðarfasanum. Engin breyting er á lyfjahvörfum hýdróklórtíazíðs eftir endurtekna skammta og uppsöfnun er í lágmarki þegar lyfið er gefið einu sinni á dag. Meira en 95% af skammtinum sem frásogast, skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsun um nýru verður annars vegar með síun og hins vegar með virkri seytingu inn í nýrnaþíplur.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára)

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Hámarksþéttni amlodipíns í plasma næst á svipuðum tíma hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til hægari úthreinsunar amlodipíns sem leiðir til stækkunar flatarmáls undir ferli (AUC) og lengri helmingunartíma brothvarfs. Meðaltalsgildi almenns (systemic) AUC fyrir valsartan er yfir 70% hærra hjá öldruðum en ungum og skal því gæta varúðar þegar skammtar eru stækkaðir.

Almenn útsetning fyrir valsartani er örlítið meiri hjá öldruðum samanborið við unga einstaklinga, en ekki hefur verið sýnt fram á að þetta sé klínískt mikilvægt.

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að almenn (systemic) úthreinsun hýdróklórtíazíðs sé minni hjá öldruðum, bæði heilbrigðum og þeim sem eru með háþrýsting, samanborið við unga heilbrigða sjálfbodaliða.

Þar sem öll þrjú virku innihaldsefnin þolast jafn vel hjá yngri og eldri sjúklingum, er ráðlagt að nota venjulega skammta (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins. Eins og gera má ráð fyrir varðandi lyf sem um gildir að nýrnaúthreinsun er einungis 30% af heildarúthreinsun úr plasma, kom ekki fram neitt gagnkvæmt samband milli nýrnastarfsemi og almennrar (systemic) útsetningar fyrir valsartani.

Sjúklingar með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi mega því fá venjulegan upphafsskammt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Þegar um skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða verður hækkun á meðalgildum hámarksþéttni í plasma og AUC fyrir hýdróklórtíazíð og hraði útskilnaðar með þvagi minni. Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 3 föld aukning á AUC fyrir hýdróklórtíazíð. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi hefur komið fram 8 föld aukning á AUC. Ekki má nota Imprida HCT handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þvagþurrð eða sem eru í skilunarmedferð (sjá kafla 4.3).

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan, langvarandi lifrarsjúkdóm er útsetning (metið á grundvelli gilda AUC) fyrir valsartani að meðaltali tvöföld á við það sem gerist hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum (það miðað við aldur, kyn og líkamsþyngd). Skert lifrastarfsemi er frábending við notkun Imprida HCT vegna þess að það inniheldur valsartan (sjá kafla 4.2 og 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Í margskonar forklínískum rannsóknum á öryggi sem gerðar voru hjá nokkrum dýrategundum á amlodipini, valsartani, hýdróklórtíazíði, valsartani/hýdróklórtíazíði, amlodipini/valsartani og amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði (Imprida HCT), kom ekkert fram sem benti til almennra eiturverkana eða eiturverkana á marklíffæri sem hafði slæm áhrif á þróun Imprida HCT til klínískrar notkunar hjá mönnum.

Forklínískar rannsóknir á öryggi sem stóðu yfir í allt að 13 vikur voru gerðar á amlodipini/valsartani/hýdróklórtíazíði hjá rottum. Samsetningin olli viðbúinni fækkun rauðra blóðkorna (blóðkorna, blóðrauða, blóðkornaskila og netfrumna), aukningu þvagefnis í sermi, aukningu kreatínins í sermi, aukningu kalíums í sermi, ofvexti juxtaglomerular frumna í nýrum og staðbundnum fleiðrum í kirtilmaga rotta. Allar þessar breytingar gengu til baka eftir 4 vikna batatímabil og voru taldar vera ýkt lyfhrif.

Amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð samsetningin var ekki rannsökuð með tilliti til eiturverkana á erfðafni eða krabbameinsvaldandi áhrifa þar sem ekkert benti til milliverkana milli þessara lyfja, sem hafa lengi verið á markaði. Amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazíð hafa hins vegar verið rannsökuð hvert í sínu lagi með tilliti til eiturverkana á erfðafni eða krabbameinsvaldandi áhrifa og voru niðurstöðurnar neikvæðar.

Amlodipin

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hriða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sást á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sást um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þóldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

Valsartan

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Hjá rottum reyndust skammtar, sem öllu eiturverkunum á mæður (600 mg/kg/dag) og gefnir voru á síðustu dögum meðgöngu og meðan afkvæmin voru höfð á spena, hafa í för með sér skemmri lifun, minni þyngdaraukningu og seinkaðan þroska (los á úteyra og op á hlust) hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6). Þessir skammtar hjá rottum (600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í öðrum rannsóknum á öryggi en klínískum rannsóknum höfðu stórir skammtar af valsartani (200 til 600 mg/kg líkamsþyngdar) hjá rottum í för með sér lækkun á gildum rauðra blóðfrumna (rauð blóðkorn, blóðrauði, blóðkornaskil) og vísbendingar um breytingar á nýrnablóðflæði (lítið eitt aukið þvagefni í plasma og ofvöxt og lútsækni (basophilia) í nýrnapiplum hjá karldýrum). Þessir skammtar hjá rottum (200 til 600 mg/kg/dag) samsvara u.þ.b. 6 og 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í silkiöpum höfðu svipaðir skammtar í för með sér hliðstæðar breytingar, en þó alvarlegri, sérstaklega í nýrunum þar sem breytingarnar þróuðust í nýrnakvilla (nephropathy) sem hafði í för með sér hækkun á þvagefni og kreatínini.

Ofvöxtur jústaglómerúlarfrumna í nýrum kom einnig fram hjá báðum tegundunum Allar breytingar voru taldar stafa af lyfjafræðilegri verkun valsartans sem veldur langvarandi lágþrýstingi, sérstaklega hjá silkiöpum. Ofvöxtur jústaglómerúlarfrumna í nýrum virðist ekki skipta neinu máli hjá mönnum sem fá meðferðarskammta af valsartani.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa

Crospovidon

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa

Macrogol 4000

Talkúm

Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn taka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PVDC þynnur. Ein þynna inniheldur 7, 10 eða 14 filmuhúðaðar töflur.

Pakkningastærðir: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 20 öskjum, sem hver inniheldur 14 töflur.

PVC/PVDC rifgataðar stakskammtaþynnur til notkunar á sjúkrahúsum:

Pakkningastærðir: 56, 98 eða 280 filmuhúðaðar töflur.

Fjölpakkningar með 280 töflum, sem samanstanda af 4 öskjum, sem hver inniheldur 70 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/049-060

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNYJUNAR MARKAÐSLEYFIS

15.10.2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt.

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, sem er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
280 filmuhúðaðar töflur
280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/001	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/002	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/003	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/004	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/005	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/006	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/007	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/008	56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/570/009	98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/570/010	280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12.5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingum með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
70 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingu með 4 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/012	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/570/011	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12.5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

280 filmuhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
Fjölþakning sem inniheldur 4 öskjur, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/012	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/570/011	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12.5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR****1. HEITI LYFS**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
280 filmuhúðaðar töflur
280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/013	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/014	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/015	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/016	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/017	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/018	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/019	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/020	56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/570/021	98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/570/022	280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12.5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingum með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
70 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingu með 4 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/024	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/570/023	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12.5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

280 filmhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
Fjölþakning sem inniheldur 4 öskjur, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/024	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/570/023	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12.5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
56 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)
90 filmhúðaðar töflur
98 filmhúðaðar töflur
98 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)
280 filmhúðaðar töflur
280 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/025	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/026	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/027	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/028	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/029	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/030	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/031	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/032	56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/570/033	98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/570/034	280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingum með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
70 filmhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingu með 4 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/036	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/570/035	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

280 filmhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
Fjölþakning sem inniheldur 4 öskjur, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/036	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/570/035	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
56 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)
90 filmhúðaðar töflur
98 filmhúðaðar töflur
98 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)
280 filmhúðaðar töflur
280 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/037	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/038	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/039	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/040	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/041	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/042	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/043	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/044	56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/570/045	98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/570/046	280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingum með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
70 filmhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingu með 4 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/048	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/570/047	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)****1. HEITI LYFS**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

280 filmhúðaðar töflur
Fjölþakning sem inniheldur 20 öskjur sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
Fjölþakning sem inniheldur 4 öskjur, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NE SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/048	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/570/047	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR****1. HEITI LYFS**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 320 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
56 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)
90 filmhúðaðar töflur
98 filmhúðaðar töflur
98 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)
280 filmhúðaðar töflur
280 x 1 filmhúðuð tafla (stakskammtar)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/049	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/050	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/051	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/052	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/053	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/054	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/055	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/09/570/056	56 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/570/057	98 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/09/570/058	280 x 1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 320 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingum með 20 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
70 filmhúðaðar töflur
Hluti af fjölpakkingu með 4 öskjum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/060	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/570/059	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 320 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

280 filmhúðaðar töflur
Fjölþakking sem inniheldur 20 öskjur sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur.
Fjölþakking sem inniheldur 4 öskjur, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/570/060	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 20 öskjur með 14 töflum)
EU/1/09/570/059	280 filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning, 4 öskjur með 70 töflum) (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Imprida HCT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imprida HCT
3. Hvernig nota á Imprida HCT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imprida HCT
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM IMPRIDA HCT OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Í Imprida HCT töflum eru þrjú virk innihaldsefni sem nefnast amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazíð. Öll þrjú efnin lækka blóðþrýsting.

- Amlodipin tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi og veldur því þar með að æðarnar dragast ekki saman.
- Valsartan tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist angiotensín-II viðtakablokkar. Angiotensín II er efni sem myndast í líkamanum og veldur því að æðar dragast saman, sem veldur hækkunum blóðþrýstingi. Valsartan verkar með því að hindra áhrif angiotensín II.
- Hýdróklórtíazíð tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist þvagræsilyf af flokki tíazíða. Hýdróklórtíazíð eykur þvagmyndun en það lækkar einnig blóðþrýsting.

Fyrir tilstilli allra þessara þriggja verkunarháttanna slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Imprida HCT er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á meðferð með amlodipíni, valsartani eða hýdróklórtíazíði og sem gætu haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú lyfin.

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA IMPRIDA HCT

Ekki má nota Imprida HCT

- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Imprida HCT snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir amlodipíni, valsartani, hýdróklórtíazíði, súlfónamíðafleiðum (lyf við öndunarfæra- eða þvagfærasýkingum), eða einhverju öðru innihaldsefni Imprida HCT (sjá kafla 6, „Hvað inniheldur Imprida HCT“).
Ef þú telur að þú gætir verið með ofnæmi, skaltu ekki nota Imprida HCT og ráðfæra þig við lækinn.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm, skemmdir á smáu gallvegum í lifrinni (gallsörpulifur) sem veldur uppsöfnun galla í lifrinni (gallteppu).
- ef þú ert með **alvarlegan** nýrnasjúkdóm eða ef þú ert á skilunarmeðferð.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum eða natríum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).

Ef eitthvað af framangreindu á við skal ekki nota Imprida HCT og hafa samband við lækinn.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Imprida HCT

- ef þú ert með lítið af kalíum eða magnesíum í blóði (með eða án einkenna svo sem vöðvamáttleysis, sínadrátta eða óeðlilegs hjartsláttar).
- ef þú ert með lítið magn natríums í blóði (með eða án einkenna svo sem þreytu, rugls, vöðvakippa eða krampa).
- ef þú ert með mikið af kalsíum í blóði (með eða án einkenna svo sem ógleði, uppkasta, hægðatregðu, magaverkja, tíðra þvagláta, þorsta, vöðvamáttleysis eða vöðvakippa).
- ef þú tekur inn lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín. Nauðsynlegt getur verið að mæla magn kalíums í blóði með reglulegu millibili.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm, hefur fengið ígrætt nýra eða hefur verið sagt að þú sért með þrengingar í nýrnaslagæðum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með eða hefur fengið hjartabilun eða kransæðasjúkdóm, þetta á sérstaklega við ef þú ert að nota hámarksskammt af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með hjartalokupþrengingar (ósæðar- eða míturlokupþrengingar) eða óeðlilega þykknun hjartavöðvans (ofvaxtarhjartavöðvakvilli með teppu).
- ef þú ert með aldosterónheilkenni. Það er sjúkdómur sem felur í sér að nýrnahettur framleiða of mikið af hormóninu aldósteróni. Ef þetta á við er ekki mælt með notkun Imprida HCT.

- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið af kólesteróli eða blóðfitum í blóði.
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða þvagræsilyfjum (lyfjaflokkur sem einnig kallast „þjúgtöflur“), sérstaklega ef þú ert með astma eða ofnæmi.
- ef þú hefur verið með uppköst eða niðurgang.
- ef þú finnur fyrir sundli og/eða það líður yfir þig meðan á meðferð með Imprida HCT skaltu segja læknum frá því eins fljótt og hægt er.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða viku eftir að meðferð með Imprida HCT er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.

Ef eitthvað af framangreindu á við skal hafa samband við lækinn.

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Imprida HCT snemma á meðgöngunni og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“).

Ekki er mælt með notkun Imprida HCT handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Imprida HCT og aldraðir (65 ára og eldri)

Sjúklingar á aldrinum 65 ára og eldri geta notað Imprida HCT í sömu skömmtum og aðrir fullorðnir sjúklingar og á sama hátt og þeir hafa notað virku efnið þrjú, amlodipín, valsartan og hýdróklórtíazíð. Aldraðir sjúklingar, sérstaklega þeir sem taka hámarksskammt af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), skulu láta mæla blóðþrýstinginn reglulega.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Vera má að lækinn þurfi að breyta skammti lyfjanna eða grípa til annarra varúðarráðstafana. Í sumum tilvikum má vera að hætta þurfi notkun einhvers lyfsins. Þetta á einkum við um eftirtalin lyf:

Ekki nota samhliða:

- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis)
- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun með:

- áfengi, svefnöflum og svæfingalyfjum (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir)
- amantadíni (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira)
- andkólinvirkum lyfjum (lyf við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvágblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót við svæfingu)
- krampastillandi lyfjum og ákveðnum geðlyfjum sem notuð eru við flogaveiki og geðhvarfasýki (t.d. carbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primídon)
- colestýramín, colestípoli eða öðrum resínum (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum)
- simvastadíni (lyf sem notað er við háu kólesteróli)
- ciclosporíni (lyf sem notað er við líffæraflutninga til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eða við öðrum sjúkdómum, t.d. gigt eða ofnæmishúðbólgu)
- frumueyðandi lyfjum (lyf við krabbameini), svo sem metotrexatí og cyclofosfamídi
- dígoxín eða öðrum dígtalis glýkósíðum (lyfjum við hjartasjúkdómum)
- verapamílí, díltíazemí (hjartalýf)
- jóðskuggaefnum (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir)

- lyfjum við sykursýki (lyf til inntöku svo sem metformin eða insúlín)
- lyfjum til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinoli
- lyfjum sem geta aukið magn blóðsykurs (beta-blokkar, diazoxid)
- lyfjum sem geta valdið “torsades de pointes” (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyfjum við hjartsláttaróreglu (lyfjum við hjartasjúkdómum) og sumum geðrofslyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyfjum, geðrofslyfjum og flogaveikilyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyfjum (bjúgtöflum), barksterum, hægðalyfjum, amphotericini eða penicillini G
- lyfjum til að hækka blóðþrýsting svo sem adrenalíni og noradrenalíni
- lyfjum sem notuð eru við HIV/AIDS (t.d. ritonavir, indinavir, nelfinavir)
- lyfjum sem notuð eru við sveppasýkingum (t.d. ketoconazol, itraconazol)
- lyfjum sem notuð eru við sárum og bólgu í vélinda (carbenoxolon)
- lyfjum við verkjum eða bólgu, sérstaklega bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum), þ.m.t. sértækum cýclóoxýgenasa-2 hemlum (Cox-2 hemlum)
- vöðvaslakandi lyfjum (lyfjum sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir)
- nitroglycerini og öðrum nítrötum, eða öðrum lyfjum sem kölluð eru æðavíkkandi lyf
- öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum þ.m.t. metyldopa
- rifampicini (notað, til dæmis, við berklum)
- jóhannesarjurt (jónsmessurunni, *Hypericum perforatum*)
- dantroleni (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita)
- D-vítamíni og kalsíum söltum.

Ráðfærðu þig við læknið áður en þú neytir áfengis. Áfengi getur valdið of mikilli blóðþrýstingslækkun og/eða aukið hættu á sundli eða yfirliði.

Ef ImpridaHCT er notað með mat eða drykk

Nota má Imprida HCT með mat eða án. Þeir sem eru á meðferð með Imprida HCT eiga ekki að neyta greipaldins eða greipaldinsafa. Þetta er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni þéttni virka efnisins amlodipíns í blóði, sem getur valdið ófyrirsjáanlegri aukningu á blóðþrýstingslækkandi áhrifum Imprida HCT.

Meðganga og brjóstagið

Meðganga

Þú verður að **segja læknum frá því** ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Imprida HCT áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Imprida HCT. Ekki er ráðlagt að nota Imprida HCT snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

Brjóstagið

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstagið. Ekki er mælt með notkun Imprida HCT handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða er fyrirburi.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Eins og við á um mörg önnur lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi getur þetta lyf valdið sundli. Ef þú finnur fyrir slíkum áhrifum skaltu hvorki aka né nota tæki eða vélar.

3. HVERNIG NOTA Á IMPRIDA HCT

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum. Með þessu móti næst mestur árangur og minni hættu er á aukaverkunum.

Venjulegur skammtur af Imprida HCT er **ein tafla** á sólarhring.

- Best er að taka lyfið á sama tíma dag hvern, helst að morgni.
- Gleypa á töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni.
- Taka má Imprida HCT inn með mat eða án. Ekki taka Imprida HCT inn með greipaldini eða greipaldinsafa.

Það fer eftir því hvernig lyfið verkar á hvern og einn hvort lækinn ákveður að auka eða minnka skammtinn.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú hefur tekið of margar Imprida HCT töflur inn, skaltu tafarlaust leita til læknis. Þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

Ef gleymist að nota Imprida HCT

Ef gleymist að nota einn skammt af lyfinu skal taka hann inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal taka næstu töflu á réttum tíma. **Ekki á að** tvöfalda skammt (tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Imprida HCT

Ef meðferð með Imprida HCT er hætt getur það leitt til þess að sjúkdómurinn versni. Ekki skal hætta notkun lyfsins nema að ráði læknis.

Ekki hætta að taka lyfið, jafnvel þótt þér líði vel

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og lækinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

Leitið til læknisins eða lyfjafæðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Imprida HCT valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þessara aukaverkana getur orðið vart í ákveðinni tíðni, sem skilgreind er sem hér segir:

mjög algengar: koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10

algengar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100

sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000

mjög sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000

koma örsjaldan fyrir: koma fyrir hjá innan við 1 notanda af hverjum 10.000

tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast lækni meðferðar án tafar

Leitaðu tafarlaust til læknis ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram:

Algengar

- sundl
- lágur blóðþrýstingur (yfirlíðstilfinning, sundl, skyndilegt meðvitundarleysi)

Sjaldgæfar

- mikil minnkun á þvagmagni (skert nýrnastarfsemi)

Mjög sjaldgæfar

- skyndilegar blæðingar
- óreglulegur hjartsláttur
- lifrarsjúkdómar

Koma örsjaldan fyrir

- ofnæmisviðbrögð með einkennum á borð við útbrot og kláða
- ofsabjúgur: þroti í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikar
- herpingsverkur/þrýstingur fyrir brjósti sem versnar eða hverfur ekki
- máttleysi, mar, hiti og tíðar sýkingar
- stirðleiki

Aðrar mögulegar aukaverkanir Imprida HCT:

Algengar

- óþægindi í maga eftir máltíð
- þreyta
- þroti
- lítið magn kalíums í blóði
- höfuðverkur
- tíð þvaglát

Sjaldgæfar

- hraður hjartsláttur
- svimi
- sjóntruflanir
- óþægindi í maga
- brjóstverkur
- aukning köfnunarefnis í þvagi, kreatínins og þvagsýru í blóði
- mikið magn kalsíums, fitu eða natríums í blóði
- minnkun á kalíum í blóði
- slæm lykt úr munni
- niðurgangur
- munnþurrkur
- ógleði
- uppköst
- kviðverkir
- þyngdaraukning
- lystarleysi
- breytt bragðskyn
- bakverkur
- þroti í liðum
- vöðvakippir/máttleysi/verkir
- verkir í útlimum
- minnkuð geta til að annaðhvort standa eða ganga eðlilega
- þróttleysi
- erfiðleikar við samhfæingu
- sundl við að standa upp eða eftir áreynslu
- slappleiki
- svefntruflanir
- dofi eða náladofi

- taugakvilli
- syfja
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp
- getuleysi
- hósti
- mæði
- erting í hálsi
- mikil svitamyndun
- kláði
- þroti, roði og verkur eftir bláæð
- húðroði
- skjálfti

Tíðni ekki þekkt

- breytingar á blóðrannsóknnum á nýrnastarfsemi, kalíumaukning í blóði, lítið magn rauðra blóðkorna

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tengslum við notkun amlodipíns, valsartans eða hýdróklórtíazíðs sitt í hvoru lagi, en hafa ekki komið fram við notkun Imprida HCT eða sem hafa komið oftar fram:

Amlodipín

Algengar

- hjartsláttarónot
- kviðverkir
- ógleði
- syfja
- hitasteypur

Sjaldgæfar

- suð fyrir eyrum
- breyttar hægðavenjur
- verkir
- þyngdartap
- liðverkir
- skjálfti
- skapsveiflur
- þvaglátakvillar
- næturþvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- nefrennsli
- hárlos
- húðútþot
- fjólubláir blettir á húð
- útbrot
- mislitun á húð

Koma örsjaldan fyrir

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- óreglulegur hjartsláttur
- hjartaáfall
- bólga í slímhúð magans eða brisbólga, ofvöxtur í tannholdi, óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi
- ofnæmisviðbrögð þar með talið þroti djúpt í húð og öndunarerfiðleikar
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki
- húðviðbrögð ásamt roða og flögnun húðar, blöðrur á vörum, augum eða í munni
- klæjandi útbrot
- æðabólga

Tíðni ekki þekkt

- stífir útlímur og handskjálfti

Valsartan

Tíðni ekki þekkt

- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á rauðum blóðkornum
- lítið magna af ákveðnum gerðum hvítra blóðkorna og blóðflagna
- aukið kalíum í blóði
- aukið kreatínin í blóði
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- ofnæmisviðbrögð þar með talið þroti djúpt í húð og öndunarerfiðleikar
- vöðvaverkir
- mikil minnkun á þvagmagni
- kláði
- útbrot
- æðabólga

Hýdróklórtíazið

Mjög algengar

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði

Algengar

- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlims

Mjög sjaldgæfar

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- sykur í þvagi
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- depurð (þunglyndi)
- óreglulegur hjartsláttur
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi (blóðlýsublóðleysi)
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- fjólubláir blettir á húð
- nýrnasjúkdómar

Koma örsjaldan fyrir

- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi, óeðlilegt niðurbrot rauðra blóðkorna annaðhvort í æðum eða annars staðar í líkamanum)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (bristbólga)
- útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnauð, lungnabjúgur, millivefslungnabólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef)

Tíðni ekki þekkt

- máttleysi, marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsgláku)
- mæði
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðarþot)
- vöðvakrampar
- hiti (sótthiti)

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á IMPRIDA HCT

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Imprida HCT eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni (eftir fyrnist/EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota Imprida HCT þakningu ef hún er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Imprida HCT

- Virku innihaldsefnið í Imprida HCT eru amlodipín (sem amlodipínbesýlate), valsartan og hýdróklórtíazíð.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipín 5 mg (sem amlodipínbesýlat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg. Önnur innihaldsefni eru örkrístölluð sellulósa; crospovidon; vatnsfrí kísilkvoða; magnesíumsterat; hýprómellósa; macrogol 4000; talkúm; títantvíoxíð (E171).

Útlit Imprida HCT og pakkningastærðir

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VCL“ á hinn hliðinni.

Imprida HCT er fáanlegt í pakkningum með 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmuhúðuðum töflum, í fjölpakkningum með 280 töflum (samanstanda af 4 öskum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur eða 20 öskjum sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur) og í sjúkrahúspakkningum með 56, 98 eða 280 töflum í stakskammtapynnum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Imprida HCT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imprida HCT
3. Hvernig nota á Imprida HCT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imprida HCT
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM IMPRIDA HCT OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Í Imprida HCT töflum eru þrjú virk innihaldsefni sem nefnast amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazíð. Öll þrjú efnin lækka blóðþrýsting.

- Amlodipin tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi og veldur því þar með að æðarnar dragast ekki saman.
- Valsartan tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist angiotensín-II viðtakablokkar. Angiotensín II er efni sem myndast í líkamanum og veldur því að æðar dragast saman, sem veldur hækkuðum blóðþrýstingi. Valsartan verkar með því að hindra áhrif angiotensín II.
- Hýdróklórtíazíð tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist þvagræsilyf af flokki tíazíða. Hýdróklórtíazíð eykur þvagmyndun en það lækkar einnig blóðþrýsting.

Fyrir tilstilli allra þessara þriggja verkunarháttanna slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Imprida HCT er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á meðferð með amlodipíni, valsartani eða hýdróklórtíazíði og sem gætu haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú lyfin.

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA IMPRIDA HCT

Ekki má nota Imprida HCT

- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Imprida HCT snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir amlodipíni, valsartani, hýdróklórtíazíði, súlfónamíðafleiðum (lyf við öndunarfæra- eða þvagfærasýkingum), eða einhverju öðru innihaldsefni Imprida HCT (sjá kafla 6, „Hvað inniheldur Imprida HCT“).
Ef þú telur að þú gætir verið með ofnæmi, skaltu ekki nota Imprida HCT og ráðfæra þig við lækinn.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm, skemmdir á smáu gallvegum í lifrinni (gallsörpulifur) sem veldur uppsöfnun galla í lifrinni (gallteppu).
- ef þú ert með **alvarlegan** nýrnasjúkdóm eða ef þú ert á skilunarmeðferð.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum eða natríum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).

Ef eitthvað af framangreindu á við skal ekki nota Imprida HCT og hafa samband við lækinn.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Imprida HCT

- ef þú ert með lítið af kalíum eða magnesíum í blóði (með eða án einkenna svo sem vöðvamáttleysis, sínadrátta eða óeðlilegs hjartsláttar).
- ef þú ert með lítið magn natríums í blóði (með eða án einkenna svo sem þreytu, rugls, vöðvakippa eða krampa).
- ef þú ert með mikið af kalsíum í blóði (með eða án einkenna svo sem ógleði, uppkasta, hægðatregðu, magaverkja, tíðra þvagláta, þorsta, vöðvamáttleysis eða vöðvakippa).
- ef þú tekur inn lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín. Nauðsynlegt getur verið að mæla magn kalíums í blóði með reglulegu millibili.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm, hefur fengið ígrætt nýra eða hefur verið sagt að þú sért með þrengingar í nýrnaslagæðum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með eða hefur fengið hjartabilun eða kransæðasjúkdóm, þetta á sérstaklega við ef þú ert að nota hámarksskammt af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með hjartalokupþrengingar (ósæðar- eða míturlokupþrengingar) eða óeðlilega þykknun hjartavöðvans (ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu).
- ef þú ert með aldosterónheilkenni. Það er sjúkdómur sem felur í sér að nýrnahettur framleiða of mikið af hormóninu aldósteróni. Ef þetta á við er ekki mælt með notkun Imprida HCT.

- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið af kólesteróli eða blóðfitum í blóði.
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða þvagræsilyfjum (lyfjaflokkur sem einnig kallast „þjúgtöflur“), sérstaklega ef þú ert með astma eða ofnæmi.
- ef þú hefur verið með uppköst eða niðurgang.
- ef þú finnur fyrir sundli og/eða það líður yfir þig meðan á meðferð með Imprida HCT skaltu segja læknum frá því eins fljótt og hægt er.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða viku eftir að meðferð með Imprida HCT er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.

Ef eitthvað af framangreindu á við skal hafa samband við lækinn.

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Imprida HCT snemma á meðgöngunni og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“).

Ekki er mælt með notkun Imprida HCT handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Imprida HCT og aldraðir (65 ára og eldri)

Sjúklingar á aldrinum 65 ára og eldri geta notað Imprida HCT í sömu skömmtum og aðrir fullorðnir sjúklingar og á sama hátt og þeir hafa notað virku efnið þrjú, amlodipín, valsartan og hýdróklórtíazíð. Aldraðir sjúklingar, sérstaklega þeir sem taka hámarksskammt af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), skulu láta mæla blóðþrýstinginn reglulega.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Vera má að lækinn þurfi að breyta skammti lyfjanna eða grípa til annarra varúðarráðstafana. Í sumum tilvikum má vera að hætta þurfi notkun einhvers lyfsins. Þetta á einkum við um eftirtalin lyf:

Ekki nota samhliða:

- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis)
- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun með:

- áfengi, svefnöflum og svæfingalyfjum (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir)
- amantadíni (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira)
- andkólinvirkum lyfjum (lyf við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót við svæfingu)
- krampastillandi lyfjum og ákveðnum geðlyfjum sem notuð eru við flogaveiki og geðhvarfasýki (t.d. carbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primídon)
- colestýramín, colestípoli eða öðrum resínum (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum)
- simvastadíni (lyf sem notað er við háu kólesteróli)
- ciclosporíni (lyf sem notað er við líffæraflutninga til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eða við öðrum sjúkdómum, t.d. gigt eða ofnæmishúðbólgu)
- frumueyðandi lyfjum (lyf við krabbameini), svo sem metotrexatí og cyclofosfamídi
- dígoxín eða öðrum dígítalis glýkósíðum (lyfjum við hjartasjúkdómum)
- verapamíli, díltíazemí (hjartalýf)
- jóðskuggaefnum (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir)

- lyfjum við sykursýki (lyf til inntöku svo sem metformin eða insúlín)
- lyfjum til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinoli
- lyfjum sem geta aukið magn blóðsykurs (beta-blokkar, diazoxid)
- lyfjum sem geta valdið “torsades de pointes” (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyfjum við hjartsláttaróreglu (lyfjum við hjartasjúkdómum) og sumum geðrofslyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyfjum, geðrofslyfjum og flogaveikilyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyfjum (bjúgtöflum), barksterum, hægðalyfjum, amphotericini eða penicillini G
- lyfjum til að hækka blóðþrýsting svo sem adrenalíni og noradrenalíni
- lyfjum sem notuð eru við HIV/AIDS (t.d. ritonavir, indinavir, nelfinavir)
- lyfjum sem notuð eru við sveppasýkingum (t.d. ketoconazol, itraconazol)
- lyfjum sem notuð eru við sárum og bólgu í vélinda (carbenoxolon)
- lyfjum við verkjum eða bólgu, sérstaklega bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum), þ.m.t. sértækum cýclóoxýgenasa-2 hemlum (Cox-2 hemlum)
- vöðvaslakandi lyfjum (lyfjum sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir)
- nitroglycerini og öðrum nítrötum, eða öðrum lyfjum sem kölluð eru æðavíkkandi lyf
- öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum þ.m.t. metyldopa
- rifampicini (notað, til dæmis, við berklum)
- jóhannesarjurt (jónsmessurunni, *Hypericum perforatum*)
- dantroleni (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita)
- D-vítamíni og kalsíum söltum.

Ráðfærðu þig við læknið áður en þú neytir áfengis. Áfengi getur valdið of mikilli blóðþrýstingslækkun og/eða aukið hættu á sundli eða yfirliði.

Ef ImpridaHCT er notað með mat eða drykk

Nota má Imprida HCT með mat eða án. Þeir sem eru á meðferð með Imprida HCT eiga ekki að neyta greipaldins eða greipaldinsafa. Þetta er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni þéttni virka efnisins amlodipíns í blóði, sem getur valdið ófyrirsjáanlegri aukningu á blóðþrýstingslækkandi áhrifum Imprida HCT.

Meðganga og brjóstagið

Meðganga

Þú verður að **segja læknum frá því** ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Imprida HCT áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Imprida HCT. Ekki er ráðlagt að nota Imprida HCT snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

Brjóstagið

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstagið. Ekki er mælt með notkun Imprida HCT handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða er fyrirburi.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Eins og við á um mörg önnur lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi getur þetta lyf valdið sundli. Ef þú finnur fyrir slíkum áhrifum skaltu hvorki aka né nota tæki eða vélar.

3. HVERNIG NOTA Á IMPRIDA HCT

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum. Með þessu móti næst mestur árangur og minni hættu er á aukaverkunum.

Venjulegur skammtur af Imprida HCT er **ein tafla** á sólarhring.

- Best er að taka lyfið á sama tíma dag hvern, helst að morgni.
- Gleypa á töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni.
- Taka má Imprida HCT inn með mat eða án. Ekki taka Imprida HCT inn með greipaldini eða greipaldinsafa.

Það fer eftir því hvernig lyfið verkar á hvern og einn hvort lækinn ákveður að auka eða minnka skammtinn.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú hefur tekið of margar Imprida HCT töflur inn, skaltu tafarlaust leita til læknis. Þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

Ef gleymist að nota Imprida HCT

Ef gleymist að nota einn skammt af lyfinu skal taka hann inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal taka næstu töflu á réttum tíma. **Ekki á að** tvöfalda skammt (tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Imprida HCT

Ef meðferð með Imprida HCT er hætt getur það leitt til þess að sjúkdómurinn versni. Ekki skal hætta notkun lyfsins nema að ráði læknis.

Ekki hætta að taka lyfið, jafnvel þótt þér líði vel

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og lækinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

Leitið til læknisins eða lyfjafæðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Imprida HCT valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þessara aukaverkana getur orðið vart í ákveðinni tíðni, sem skilgreind er sem hér segir:

mjög algengar: koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10

algengar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100

sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000

mjög sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000

koma örsjaldan fyrir: koma fyrir hjá innan við 1 notanda af hverjum 10.000

tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast lækni meðferðar án tafar

Leitaðu tafarlaust til læknis ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram:

Algengar

- sundl
- lágur blóðþrýstingur (yfirlíðstilfinning, sundl, skyndilegt meðvitundarleysi)

Sjaldgæfar

- mikil minnkun á þvagmagni (skert nýrnastarfsemi)

Mjög sjaldgæfar

- skyndilegar blæðingar
- óreglulegur hjartsláttur
- lifrarsjúkdómar

Koma örsjaldan fyrir

- ofnæmisviðbrögð með einkennum á borð við útbrot og kláða
- ofsabjúgur: þroti í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikar
- herpingsverkur/þrýstingur fyrir brjósti sem versnar eða hverfur ekki
- máttleysi, mar, hiti og tíðar sýkingar
- stirðleiki

Aðrar mögulegar aukaverkanir Imprida HCT:

Algengar

- óþægindi í maga eftir máltíð
- þreyta
- þroti
- lítið magn kalíums í blóði
- höfuðverkur
- tíð þvaglát

Sjaldgæfar

- hraður hjartsláttur
- svimi
- sjóntruflanir
- óþægindi í maga
- brjóstverkur
- aukning köfnunarefnis í þvagi, kreatínins og þvagsýru í blóði
- mikið magn kalsíums, fitu eða natríums í blóði
- minnkun á kalíum í blóði
- slæm lykt úr munni
- niðurgangur
- munnþurrkur
- ógleði
- uppköst
- kviðverkir
- þyngdaraukning
- lystarleysi
- breytt bragðskyn
- bakverkur
- þroti í liðum
- vöðvakippir/máttleysi/verkir
- verkir í útlimum
- minnkuð geta til að annaðhvort standa eða ganga eðlilega
- þróttleysi
- erfiðleikar við samhfæingu
- sundl við að standa upp eða eftir áreynslu
- slappleiki
- svefntruflanir
- dofi eða náladofi

- taugakvilli
- syfja
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp
- getuleysi
- hósti
- mæði
- erting í hálsi
- mikil svitamyndun
- kláði
- þroti, roði og verkur eftir bláæð
- húðroði
- skjálfti

Tíðni ekki þekkt

- breytingar á blóðrannsóknnum á nýrnastarfsemi, kalíumaukning í blóði, lítið magn rauðra blóðkorna

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tengslum við notkun amlodipíns, valsartans eða hýdróklórtíazíðs sitt í hvoru lagi, en hafa ekki komið fram við notkun Imprida HCT eða sem hafa komið oftast fram:

Amlodipín

Algengar

- hjartsláttarónot
- kviðverkir
- ógleði
- syfja
- hitasteypur

Sjaldgæfar

- suð fyrir eyrum
- breyttar hægðavenjur
- verkir
- þyngdartap
- liðverkir
- skjálfti
- skapsveiflur
- þvaglátakvillar
- næturþvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- nefrennsli
- hárlos
- húðútþot
- fjólubláir blettir á húð
- útbrot
- mislitun á húð

Koma örsjaldan fyrir

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- óreglulegur hjartsláttur
- hjartaáfall
- bólga í slímhúð magans eða brisbólga, ofvöxtur í tannholdi, óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi
- ofnæmisviðbrögð þar með talið þroti djúpt í húð og öndunarerfiðleikar
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki
- húðviðbrögð ásamt roða og flögnun húðar, blöðrur á vörum, augum eða í munni
- klæjandi útbrot
- æðabólga

Tíðni ekki þekkt

- stífir útlímur og handskjálfti

Valsartan

Tíðni ekki þekkt

- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á rauðum blóðkornum
- lítið magna af ákveðnum gerðum hvítra blóðkorna og blóðflagna
- aukið kalíum í blóði
- aukið kreatínin í blóði
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- ofnæmisviðbrögð þar með talið þroti djúpt í húð og öndunarerfiðleikar
- vöðvaverkir
- mikil minnkun á þvagmagni
- kláði
- útbrot
- æðabólga

Hýdróklórtíazið

Mjög algengar

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði

Algengar

- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlims

Mjög sjaldgæfar

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- sykur í þvagi
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- depurð (þunglyndi)
- óreglulegur hjartsláttur
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi (blóðlýsublóðleysi)
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- fjólubláir blettir á húð
- nýrnasjúkdómar

Koma örsjaldan fyrir

- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi, óeðlilegt niðurbrot rauðra blóðkorna annaðhvort í æðum eða annars staðar í líkamanum)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnauð, lungnabjúgur, millivefslungnabólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef)

Tíðni ekki þekkt

- máttleysi, marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsgláku)
- mæði
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðarþot)
- vöðvakrampar
- hiti (sótthiti)

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á IMPRIDA HCT

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Imprida HCT eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni (eftir fyrnist/EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota Imprida HCT þakningu ef hún er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Imprida HCT

- Virku innihaldsefnin í Imprida HCT eru amlodipin (sem amlodipinbesylate), valsartan og hýdróklórtíazið.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazið 12,5 mg. Önnur innihaldsefni eru örkrístölluð sellulósa; crospovidon; vatnsfrí kísilkvoða; magnesíumsterat; hýprómellósa; macrogol 4000; talkúm; titantvíoxíð (E171); gult járnóxíð (E172); rautt járnóxíð (E172).

Útlit Imprida HCT og pakkningastærðir

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru fölgular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VDL“ á hinni hliðinni.

Imprida HCT er fáanlegt í pakkningum með 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmuhúðuðum töflum, í fjölpakkningum með 280 töflum (samanstanda af 4 öskum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur eða 20 öskjum sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur) og í sjúkrahúspakkningum með 56, 98 eða 280 töflum í stakskammtaþynnum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Imprida HCT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imprida HCT
3. Hvernig nota á Imprida HCT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imprida HCT
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM IMPRIDA HCT OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Í Imprida HCT töflum eru þrjú virk innihaldsefni sem nefnast amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazíð. Öll þrjú efnin lækka blóðþrýsting.

- Amlodipin tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi og veldur því þar með að æðarnar dragast ekki saman.
- Valsartan tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist angiotensín-II viðtakablokkar. Angiotensín II er efni sem myndast í líkamanum og veldur því að æðar dragast saman, sem veldur hækkunum blóðþrýstingi. Valsartan verkar með því að hindra áhrif angiotensín II.
- Hýdróklórtíazíð tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist þvagræsilyf af flokki tíazíða. Hýdróklórtíazíð eykur þvagmyndun en það lækkar einnig blóðþrýsting.

Fyrir tilstilli allra þessara þriggja verkunarháttanna slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Imprida HCT er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á meðferð með amlodipíni, valsartani eða hýdróklórtíazíði og sem gætu haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú lyfin.

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA IMPRIDA HCT

Ekki má nota Imprida HCT

- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Imprida HCT snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir amlodipini, valsartani, hýdróklórtíazíði, súlfónamíðafleiðum (lyf við öndunarfæra- eða þvagfærasýkingum), eða einhverju öðru innihaldsefni Imprida HCT (sjá kafla 6, „Hvað inniheldur Imprida HCT“).
Ef þú telur að þú gætir verið með ofnæmi, skaltu ekki nota Imprida HCT og ráðfæra þig við lækinn.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm, skemmdir á smáu gallvegum í lifrinni (gallsörpufur) sem veldur uppsöfnun galla í lifrinni (gallteppu).
- ef þú ert með **alvarlegan** nýrnasjúkdóm eða ef þú ert á skilunarmeðferð.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum eða natríum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).

Ef eitthvað af framangreindu á við skal ekki nota Imprida HCT og hafa samband við lækinn.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Imprida HCT

- ef þú ert með lítið af kalíum eða magnesíum í blóði (með eða án einkenna svo sem vöðvamáttleysis, sinadrátta eða óeðlilegs hjartsláttar).
- ef þú ert með lítið magn natríums í blóði (með eða án einkenna svo sem þreytu, rugls, vöðvakippa eða krampa).
- ef þú ert með mikið af kalsíum í blóði (með eða án einkenna svo sem ógleði, uppkasta, hægðatregðu, magaverkja, tíðra þvagláta, þorsta, vöðvamáttleysis eða vöðvakippa).
- ef þú tekur inn lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín. Nauðsynlegt getur verið að mæla magn kalíums í blóði með reglulegu millibili.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm, hefur fengið ígrætt nýra eða hefur verið sagt að þú sért með þrengingar í nýrnaslagæðum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með eða hefur fengið hjartabilun eða kransæðasjúkdóm, þetta á sérstaklega við ef þú ert að nota hámarksskammt af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með hjartalokupþrengingar (ósæðar- eða míturlokupþrengingar) eða óeðlilega þykknun hjartavöðvans (ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu).
- ef þú ert með aldosterónheilkenni. Það er sjúkdómur sem felur í sér að nýrnahettur framleiða of mikið af hormóninu aldósteróni. Ef þetta á við er ekki mælt með notkun Imprida HCT.
- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið af kólesteróli eða blóðfitum í blóði.
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða þvagræsilyfjum (lyfjaflokkur sem einnig kallast „þjúgtöflur“), sérstaklega ef þú ert með astma eða ofnæmi.
- ef þú hefur verið með uppköst eða niðurgang.

- ef þú finnur fyrir sundli og/eða það líður yfir þig meðan á meðferð með Imprida HCT skaltu segja læknum frá því eins fljótt og hægt er.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða viku eftir að meðferð með Imprida HCT er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.

Ef eitthvað af framangreindu á við skal hafa samband við lækinn.

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Imprida HCT snemma á meðgöngunni og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“).

Ekki er mælt með notkun Imprida HCT handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Imprida HCT og aldraðir (65 ára og eldri)

Sjúklingar á aldrinum 65 ára og eldri geta notað Imprida HCT í sömu skömmtum og aðrir fullorðnir sjúklingar og á sama hátt og þeir hafa notað virku efnið þrjú, amlodipín, valsartan og hýdróklórtíazíð. Aldraðir sjúklingar, sérstaklega þeir sem taka hámarksskammt af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), skulu láta mæla blóðþrýstinginn reglulega.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Vera má að lækinn þurfi að breyta skammti lyfjanna eða grípa til annarra varúðarráðstafana. Í sumum tilvikum má vera að hætta þurfi notkun einhvers lyfsins. Þetta á einkum við um eftirtalin lyf:

Ekki nota samhliða:

- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis)
- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun með:

- áfengi, svefntöflum og svæfingalyfjum (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir)
- amantadíni (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira)
- andkólnvirkum lyfjum (lyf við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, feroaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót við svæfingu)
- krampastillandi lyfjum og ákveðnum geðlyfjum sem notuð eru við flogaveiki og geðhvarfasýki (t.d. carbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primídon)
- colestýramín, colestípoli eða öðrum resínum (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum)
- simvastatín (lyf sem notað er við háu kólesteróli)
- ciclosporín (lyf sem notað er við líffæraflutninga til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eða við öðrum sjúkdómum, t.d. gigt eða ofnæmishúðbólgu)
- frumueyðandi lyfjum (lyf við krabbameini), svo sem metotrexat og cyclofosfamíd
- dígoxín eða öðrum dígítalis glýkósíðum (lyfjum við hjartasjúkdómum)
- verapamílí, díltíazemí (hjartalýf)
- joðskuggaefnum (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir)
- lyfjum við sykursýki (lyf til inntöku svo sem metformín eða insúlín)
- lyfjum til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinól
- lyfjum sem geta aukið magn blóðsykurs (beta-blokkar, díazoxíd)
- lyfjum sem geta valdið „torsades de pointes“ (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyfjum við hjartsláttaróreglu (lyfjum við hjartasjúkdómum) og sumum geðrofslyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyfjum, geðrofslyfjum og flogaveikilyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyfjum (þjúgtöflum), barksterum, hægðalyfjum, amphotericín eða penicillín G

- lyfjum til að hækka blóðþrýsting svo sem adrenalíni og noradrenalíni
- lyfjum sem notuð eru við HIV/AIDS (t.d. ritonavir, indinavir, nelfinavir)
- lyfjum sem notuð eru við sveppasýkingum (t.d. ketoconazol, itraconazol)
- lyfjum sem notuð eru við sárum og bólgu í vélinda (carbenoxolon)
- lyfjum við verkjum eða bólgu, sérstaklega bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum), þ.m.t. sértækum cýclóoxýgenasa-2 hemlum (Cox-2 hemlum)
- vöðvaslakandi lyfjum (lyfjum sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir)
- nitroglycerini og öðrum nítrötum, eða öðrum lyfjum sem kölluð eru æðavíkkandi lyf
- öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum þ.m.t. metyldopa
- rifampicini (notað, til dæmis, við berklum)
- jóhannesarjurt (jónsmessurunni, *Hypericum perforatum*)
- dantroleni (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita)
- D-vítamíni og kalsíum söltum.

Ráðfærðu þig við læknið áður en þú neytir áfengis. Áfengi getur valdið of mikilli blóðþrýstingslækkun og/eða aukið hættu á sundli eða yfirliði.

Ef ImpridaHCT er notað með mat eða drykk

Nota má Imprida HCT með mat eða án. Þeir sem eru á meðferð með Imprida HCT eiga ekki að neyta greipaldins eða greipaldinsafa. Þetta er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni þéttni virka efnisins amlodipíns í blóði, sem getur valdið ófyrirsjáanlegri aukningu á blóðþrýstingslækkandi áhrifum Imprida HCT.

Meðganga og brjóstagið

Meðganga

Þú verður að **segja læknið frá því** ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Imprida HCT áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Imprida HCT. Ekki er ráðlagt að nota Imprida HCT snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

Brjóstagið

Segðu læknið frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstagið. Ekki er mælt með notkun Imprida HCT handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða er fyrirburi.

Leitið ráða hjá læknið eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Eins og við á um mörg önnur lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi getur þetta lyf valdið sundli. Ef þú finnur fyrir slíkum áhrifum skaltu hvorki aka né nota tæki eða vélar.

3. HVERNIG NOTA Á IMPRIDA HCT

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum. Með þessu móti næst mestur árangur og minni hættu er á aukaverkunum.

Venjulegur skammtur af Imprida HCT er **ein tafla** á sólarhring.

- Best er að taka lyfið á sama tíma dag hvern, helst að morgni.
- Gleypa á töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni.
- Taka má Imprida HCT inn með mat eða án. Ekki taka Imprida HCT inn með greipaldini eða greipaldinsafa.

Það fer eftir því hvernig lyfið verkar á hvern og einn hvort lækinn ákveður að auka eða minnka skammtinn.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú hefur tekið of margar Imprida HCT töflur inn, skaltu tafarlaust leita til læknis. Þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

Ef gleymist að nota Imprida HCT

Ef gleymist að nota einn skammt af lyfinu skal taka hann inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal taka næstu töflu á réttum tíma. **Ekki á að** tvöfalda skammt (tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Imprida HCT

Ef meðferð með Imprida HCT er hætt getur það leitt til þess að sjúkdómurinn versni. Ekki skal hætta notkun lyfsins nema að ráði læknis.

Ekki hætta að taka lyfið, jafnvel þótt þér líði vel

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og lækinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

Leitið til læknisins eða lyfjafæðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Imprida HCT valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þessara aukaverkana getur orðið vart í ákveðinni tíðni, sem skilgreind er sem hér segir:

mjög algengar: koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10

algengar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100

sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000

mjög sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000

koma örsjaldan fyrir: koma fyrir hjá innan við 1 notanda af hverjum 10.000

tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast lækni meðferðar án tafar

Leitaðu tafarlaust til læknis ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram:

Algengar

- sundl
- lágur blóðþrýstingur (yfirlíðstilfinning, sundl, skyndilegt meðvitundarleysi)

Sjaldgæfar

- mikil minnkun á þvagmagni (skert nýrnastarfsemi)

Mjög sjaldgæfar

- skyndilegar blæðingar
- óreglulegur hjartsláttur
- lifrarsjúkdómar

Koma örsjaldan fyrir

- ofnæmisviðbrögð með einkennum á borð við útbrot og kláða
- ofsabjúgur: þroti í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikar
- herpingsverkur/þrýstingur fyrir brjósti sem versnar eða hverfur ekki
- máttleysi, mar, hiti og tíðar sýkingar
- stirðleiki

Aðrar mögulegar aukaverkanir Imprida HCT:

Algengar

- óþægindi í maga eftir máltíð
- þreyta
- þroti
- lítið magn kalíums í blóði
- höfuðverkur
- tíð þvaglát

Sjaldgæfar

- hraður hjartsláttur
- svimi
- sjóntruflanir
- óþægindi í maga
- brjóstverkur
- aukning köfnunarefnis í þvagi, kreatínins og þvagsýru í blóði
- mikið magn kalsíums, fitu eða natríums í blóði
- minnkun á kalíum í blóði
- slæm lykt úr munni
- niðurgangur
- munnþurrkur
- ógleði
- uppköst
- kviðverkir
- þyngdaraukning
- lystarleysi
- breytt bragðskyn
- bakverkur
- þroti í liðum
- vöðvakippir/máttleysi/verkir
- verkir í útlimum
- minnkuð geta til að annaðhvort standa eða ganga eðlilega
- þróttleysi
- erfiðleikar við samhæfingu
- sundl við að standa upp eða eftir áreynslu
- slappleiki
- svefntruflanir
- dofi eða náladofi

- taugakvilli
- syfja
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp
- getuleysi
- hósti
- mæði
- erting í hálsi
- mikil svitamyndun
- kláði
- þroti, roði og verkur eftir bláæð
- húðroði
- skjálfti

Tíðni ekki þekkt

- breytingar á blóðrannsóknnum á nýrnastarfsemi, kalíumaukning í blóði, lítið magn rauðra blóðkorna

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tengslum við notkun amlodipíns, valsartans eða hýdróklórtíazíðs sitt í hvoru lagi, en hafa ekki komið fram við notkun Imprida HCT eða sem hafa komið oftar fram:

Amlodipín

Algengar

- hjartsláttarónot
- kviðverkir
- ógleði
- syfja
- hitasteypur

Sjaldgæfar

- suð fyrir eyrum
- breyttar hægðavenjur
- verkir
- þyngdartap
- liðverkir
- skjálfti
- skapsveiflur
- þvaglátakvillar
- næturþvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- nefrennsli
- hárlos
- húðútþot
- fjólubláir blettir á húð
- útbrot
- mislitun á húð

Koma örsjaldan fyrir

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- óreglulegur hjartsláttur
- hjartaáfall
- bólga í slímhúð magans eða brisbólga, ofvöxtur í tannholdi, óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi
- ofnæmisviðbrögð þar með talið þroti djúpt í húð og öndunarerfiðleikar
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki
- húðviðbrögð ásamt roða og flögnun húðar, blöðrur á vörum, augum eða í munni
- klæjandi útbrot
- æðabólga

Tíðni ekki þekkt

- stífir útlímur og handskjálfti

Valsartan

Tíðni ekki þekkt

- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á rauðum blóðkornum
- lítið magna af ákveðnum gerðum hvítra blóðkorna og blóðflagna
- aukið kalíum í blóði
- aukið kreatínin í blóði
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- ofnæmisviðbrögð þar með talið þroti djúpt í húð og öndunarerfiðleikar
- vöðvaverkir
- mikil minnkun á þvagmagni
- kláði
- útbrot
- æðabólga

Hýdróklórtíazíð

Mjög algengar

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði

Algengar

- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlims

Mjög sjaldgæfar

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- sykur í þvagi
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- depurð (þunglyndi)
- óreglulegur hjartsláttur
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi (blóðlýsublóðleysi)
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- fjólubláir blettir á húð
- nýrnasjúkdómar

Koma örsjaldan fyrir

- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi, óeðlilegt niðurbrot rauðra blóðkorna annaðhvort í æðum eða annars staðar í líkamanum)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnauð, lungnabjúgur, millivefslungnabólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef)

Tíðni ekki þekkt

- máttleysi, marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsgláku)
- mæði
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðarþot)
- vöðvakrampar
- hiti (sótthiti)

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á IMPRIDA HCT

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Imprida HCT eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni (eftir fyrnist/EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota Imprida HCT þakningu ef hún er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Imprida HCT

- Virku innihaldsefnið í Imprida HCT eru amlodipin (sem amlodipinbesylate), valsartan og hýdróklórtíazíð.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg. Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa; crospovidon; vatnsfrí kísilkvoða; magnesíumsterat; hýprómellósa; macrogol 4000; talkúm; titantvíoxíð (E171); gult járnnoxíð (E172).

Útlit Imprida HCT og pakkningastærðir

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VEL“ á hinn hliðinni.

Imprida HCT er fáanlegt í pakkningum með 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmuhúðuðum töflum, í fjölpakkningum með 280 töflum (samanstanda af 4 öskum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur eða 20 öskjum sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur) og í sjúkrahúspakkningum með 56, 98 eða 280 töflum í stakskammtapynnum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Imprida HCT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imprida HCT
3. Hvernig nota á Imprida HCT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imprida HCT
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM IMPRIDA HCT OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Í Imprida HCT töflum eru þrjú virk innihaldsefni sem nefnast amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazíð. Öll þrjú efnin lækka blóðþrýsting.

- Amlodipin tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi og veldur því þar með að æðarnar dragast ekki saman.
- Valsartan tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist angiotensín-II viðtakablokkar. Angiotensín II er efni sem myndast í líkamanum og veldur því að æðar dragast saman, sem veldur hækkuðum blóðþrýstingi. Valsartan verkar með því að hindra áhrif angiotensín II.
- Hýdróklórtíazíð tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist þvagræsilyf af flokki tíazíða. Hýdróklórtíazíð eykur þvagmyndun en það lækkar einnig blóðþrýsting.

Fyrir tilstilli allra þessara þriggja verkunarháttanna slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Imprida HCT er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á meðferð með amlodipíni, valsartani eða hýdróklórtíazíði og sem gætu haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú lyfin.

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA IMPRIDA HCT

Ekki má nota Imprida HCT

- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Imprida HCT snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir amlodipíni, valsartani, hýdróklórtíazíði, súlfónamíðafleiðum (lyf við öndunarfæra- eða þvagfærasýkingum), eða einhverju öðru innihaldsefni Imprida HCT (sjá kafla 6, „Hvað inniheldur Imprida HCT“).
Ef þú telur að þú gætir verið með ofnæmi, skaltu ekki nota Imprida HCT og ráðfæra þig við lækinn.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm, skemmdir á smáu gallvegum í lifrinni (gallsörpulifur) sem veldur uppsöfnun galla í lifrinni (gallteppu).
- ef þú ert með **alvarlegan** nýrnasjúkdóm eða ef þú ert á skilunarmeðferð.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum eða natríum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).

Ef eitthvað af framangreindu á við skal ekki nota Imprida HCT og hafa samband við lækinn.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Imprida HCT

- ef þú ert með lítið af kalíum eða magnesíum í blóði (með eða án einkenna svo sem vöðvamáttleysis, sínadrátta eða óeðlilegs hjartsláttar).
- ef þú ert með lítið magn natríums í blóði (með eða án einkenna svo sem þreytu, rugls, vöðvakippa eða krampa).
- ef þú ert með mikið af kalsíum í blóði (með eða án einkenna svo sem ógleði, uppkasta, hægðatregðu, magaverkja, tíðra þvagláta, þorsta, vöðvamáttleysis eða vöðvakippa).
- ef þú tekur inn lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín. Nauðsynlegt getur verið að mæla magn kalíums í blóði með reglulegu millibili.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm, hefur fengið ígrætt nýra eða hefur verið sagt að þú sért með þrengingar í nýrnaslagæðum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með eða hefur fengið hjartabilun eða kransæðasjúkdóm, þetta á sérstaklega við ef þú ert að nota hámarksskammt af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með hjartalokupþrengingar (ósæðar- eða míturlokupþrengingar) eða óeðlilega þykknun hjartavöðvans (ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu).
- ef þú ert með aldosterónheilkenni. Það er sjúkdómur sem felur í sér að nýrnahettur framleiða of mikið af hormóninu aldósteróni. Ef þetta á við er ekki mælt með notkun Imprida HCT.

- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið af kólesteróli eða blóðfitum í blóði.
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða þvagræsilyfjum (lyfjaflokkur sem einnig kallast „þjúgtöflur“), sérstaklega ef þú ert með astma eða ofnæmi.
- ef þú hefur verið með uppköst eða niðurgang.
- ef þú finnur fyrir sundli og/eða það líður yfir þig meðan á meðferð með Imprida HCT skaltu segja læknum frá því eins fljótt og hægt er.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða viku eftir að meðferð með Imprida HCT er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.

Ef eitthvað af framangreindu á við skal hafa samband við lækinn.

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Imprida HCT snemma á meðgöngunni og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“).

Ekki er mælt með notkun Imprida HCT handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Imprida HCT og aldraðir (65 ára og eldri)

Sjúklingar á aldrinum 65 ára og eldri geta notað Imprida HCT í sömu skömmtum og aðrir fullorðnir sjúklingar og á sama hátt og þeir hafa notað virku efnið þrjú, amlodipín, valsartan og hýdróklórtíazíð. Aldraðir sjúklingar, sérstaklega þeir sem taka hámarksskammt af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), skulu láta mæla blóðþrýstinginn reglulega.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Vera má að lækinn þurfi að breyta skammti lyfjanna eða grípa til annarra varúðarráðstafana. Í sumum tilvikum má vera að hætta þurfi notkun einhvers lyfsins. Þetta á einkum við um eftirtalin lyf:

Ekki nota samhliða:

- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis)
- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun með:

- áfengi, svefnöflum og svæfingalyfjum (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir)
- amantadíni (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira)
- andkólinvirkum lyfjum (lyf við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvágblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót við svæfingu)
- krampastillandi lyfjum og ákveðnum geðlyfjum sem notuð eru við flogaveiki og geðhvarfasýki (t.d. carbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primídon)
- colestýramín, colestípoli eða öðrum resínum (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum)
- simvastadíni (lyf sem notað er við háu kólesteróli)
- ciclosporíni (lyf sem notað er við líffæraflutninga til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eða við öðrum sjúkdómum, t.d. gigt eða ofnæmishúðbólgu)
- frumueyðandi lyfjum (lyf við krabbameini), svo sem metotrexatí og cyclofosfamídi
- dígoxín eða öðrum dígítalis glýkósíðum (lyfjum við hjartasjúkdómum)
- verapamíli, díltíazemí (hjartalýf)
- jóðskuggaefnum (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir)

- lyfjum við sykursýki (lyf til inntöku svo sem metformin eða insúlín)
- lyfjum til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinoli
- lyfjum sem geta aukið magn blóðsykurs (beta-blokkar, diazoxid)
- lyfjum sem geta valdið “torsades de pointes” (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyfjum við hjartsláttaróreglu (lyfjum við hjartasjúkdómum) og sumum geðrofslyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyfjum, geðrofslyfjum og flogaveikilyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyfjum (bjúgtöflum), barksterum, hægðalyfjum, amphotericini eða penicillini G
- lyfjum til að hækka blóðþrýsting svo sem adrenalíni og noradrenalíni
- lyfjum sem notuð eru við HIV/AIDS (t.d. ritonavir, indinavir, nelfinavir)
- lyfjum sem notuð eru við sveppasýkingum (t.d. ketoconazol, itraconazol)
- lyfjum sem notuð eru við sárum og bólgu í vélinda (carbenoxolon)
- lyfjum við verkjum eða bólgu, sérstaklega bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum), þ.m.t. sértækum cýclóoxýgenasa-2 hemlum (Cox-2 hemlum)
- vöðvaslakandi lyfjum (lyfjum sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir)
- nitroglycerini og öðrum nítrötum, eða öðrum lyfjum sem kölluð eru æðavíkkandi lyf
- öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum þ.m.t. metyldopa
- rifampicini (notað, til dæmis, við berklum)
- jóhannesarjurt (jónsmessurunni, *Hypericum perforatum*)
- dantroleni (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita)
- D-vítamíni og kalsíum söltum.

Ráðfærðu þig við læknið áður en þú neytir áfengis. Áfengi getur valdið of mikilli blóðþrýstingslækkun og/eða aukið hættu á sundli eða yfirliði.

Ef ImpridaHCT er notað með mat eða drykk

Nota má Imprida HCT með mat eða án. Þeir sem eru á meðferð með Imprida HCT eiga ekki að neyta greipaldins eða greipaldinsafa. Þetta er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni þéttni virka efnisins amlodipíns í blóði, sem getur valdið ófyrirsjáanlegri aukningu á blóðþrýstingslækkandi áhrifum Imprida HCT.

Meðganga og brjóstagið

Meðganga

Þú verður að **segja læknum frá því** ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Imprida HCT áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Imprida HCT. Ekki er ráðlagt að nota Imprida HCT snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

Brjóstagið

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstagið. Ekki er mælt með notkun Imprida HCT handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða er fyrirburi.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Eins og við á um mörg önnur lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi getur þetta lyf valdið sundli. Ef þú finnur fyrir slíkum áhrifum skaltu hvorki aka né nota tæki eða vélar.

3. HVERNIG NOTA Á IMPRIDA HCT

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum. Með þessu móti næst mestur árangur og minni hættu er á aukaverkunum.

Venjulegur skammtur af Imprida HCT er **ein tafla** á sólarhring.

- Best er að taka lyfið á sama tíma dag hvern, helst að morgni.
- Gleypa á töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni.
- Taka má Imprida HCT inn með mat eða án. Ekki taka Imprida HCT inn með greipaldini eða greipaldinsafa.

Það fer eftir því hvernig lyfið verkar á hvern og einn hvort lækinn ákveður að auka eða minnka skammtinn.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú hefur tekið of margar Imprida HCT töflur inn, skaltu tafarlaust leita til læknis. Þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

Ef gleymist að nota Imprida HCT

Ef gleymist að nota einn skammt af lyfinu skal taka hann inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal taka næstu töflu á réttum tíma. **Ekki á að** tvöfalda skammt (tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Imprida HCT

Ef meðferð með Imprida HCT er hætt getur það leitt til þess að sjúkdómurinn versni. Ekki skal hætta notkun lyfsins nema að ráði læknis.

Ekki hætta að taka lyfið, jafnvel þótt þér líði vel

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og lækinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

Leitið til læknisins eða lyfjafæðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Imprida HCT valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þessara aukaverkana getur orðið vart í ákveðinni tíðni, sem skilgreind er sem hér segir:

mjög algengar: koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10

algengar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100

sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000

mjög sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000

koma örsjaldan fyrir: koma fyrir hjá innan við 1 notanda af hverjum 10.000

tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast lækni meðferðar án tafar

Leitaðu tafarlaust til læknis ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram:

Algengar

- sundl
- lágur blóðþrýstingur (yfirlíðstilfinning, sundl, skyndilegt meðvitundarleysi)

Sjaldgæfar

- mikil minnkun á þvagmagni (skert nýrnastarfsemi)

Mjög sjaldgæfar

- skyndilegar blæðingar
- óreglulegur hjartsláttur
- lifrarsjúkdómar

Koma örsjaldan fyrir

- ofnæmisviðbrögð með einkennum á borð við útbrot og kláða
- ofsabjúgur: þroti í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikar
- herpingsverkur/þrýstingur fyrir brjósti sem versnar eða hverfur ekki
- máttleysi, mar, hiti og tíðar sýkingar
- stirðleiki

Aðrar mögulegar aukaverkanir Imprida HCT:

Algengar

- óþægindi í maga eftir máltíð
- þreyta
- þroti
- lítið magn kalíums í blóði
- höfuðverkur
- tíð þvaglát

Sjaldgæfar

- hraður hjartsláttur
- svimi
- sjóntruflanir
- óþægindi í maga
- brjóstverkur
- aukning köfnunarefnis í þvagi, kreatínins og þvagsýru í blóði
- mikið magn kalsíums, fitu eða natríums í blóði
- minnkun á kalíum í blóði
- slæm lykt úr munni
- niðurgangur
- munnþurrkur
- ógleði
- uppköst
- kviðverkir
- þyngdaraukning
- lystarleysi
- breytt bragðskyn
- bakverkur
- þroti í liðum
- vöðvakippir/máttleysi/verkir
- verkir í útlimum
- minnkuð geta til að annaðhvort standa eða ganga eðlilega
- þróttleysi
- erfiðleikar við samhfæingu
- sundl við að standa upp eða eftir áreynslu
- slappleiki
- svefntruflanir
- dofi eða náladofi

- taugakvilli
- syfja
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp
- getuleysi
- hósti
- mæði
- erting í hálsi
- mikil svitamyndun
- kláði
- þroti, roði og verkur eftir bláæð
- húðroði
- skjálfti

Tíðni ekki þekkt

- breytingar á blóðrannsóknnum á nýrnastarfsemi, kalíumaukning í blóði, lítið magn rauðra blóðkorna

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tengslum við notkun amlodipíns, valsartans eða hýdróklórtíazíðs sitt í hvoru lagi, en hafa ekki komið fram við notkun Imprida HCT eða sem hafa komið oftast fram:

Amlodipín

Algengar

- hjartsláttarónót
- kviðverkir
- ógleði
- syfja
- hitasteypur

Sjaldgæfar

- suð fyrir eyrum
- breyttar hægðavenjur
- verkir
- þyngdartap
- liðverkir
- skjálfti
- skapsveiflur
- þvaglátakvillar
- næturþvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- nefrennsli
- hárlos
- húðútþot
- fjólubláir blettir á húð
- útbrot
- mislitun á húð

Koma örsjaldan fyrir

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- óreglulegur hjartsláttur
- hjartaáfall
- bólga í slímhúð magans eða brisbólga, ofvöxtur í tannholdi, óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi
- ofnæmisviðbrögð þar með talið þroti djúpt í húð og öndunarerfiðleikar
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki
- húðviðbrögð ásamt roða og flögnun húðar, blöðrur á vörum, augum eða í munni
- klæjandi útbrot
- æðabólga

Tíðni ekki þekkt

- stífir útlímur og handskjálfti

Valsartan

Tíðni ekki þekkt

- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á rauðum blóðkornum
- lítið magna af ákveðnum gerðum hvítra blóðkorna og blóðflagna
- aukið kalíum í blóði
- aukið kreatínin í blóði
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- ofnæmisviðbrögð þar með talið þroti djúpt í húð og öndunarerfiðleikar
- vöðvaverkir
- mikil minnkun á þvagmagni
- kláði
- útbrot
- æðabólga

Hýdróklórtíazíð

Mjög algengar

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði

Algengar

- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlims

Mjög sjaldgæfar

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- sykur í þvagi
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- depurð (þunglyndi)
- óreglulegur hjartsláttur
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi (blóðlýsublóðleysi)
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- fjólubláir blettir á húð
- nýrnasjúkdómar

Koma örsjaldan fyrir

- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi, óeðlilegt niðurbrot rauðra blóðkorna annaðhvort í æðum eða annars staðar í líkamanum)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnauð, lungnabjúgur, millivefslungnabólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef)

Tíðni ekki þekkt

- máttleysi, marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsláku)
- mæði
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðarþot)
- vöðvakrampar
- hiti (sótthiti)

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á IMPRIDA HCT

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Imprida HCT eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni (eftir fyrnist/EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota Imprida HCT pakkningu ef hún er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Imprida HCT

- Virku innihaldsefnið í Imprida HCT eru amlodipín (sem amlodipínbesýlate), valsartan og hýdróklórtíazíð.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur: Hver filmhúðuð tafla inniheldur amlodipín 10 mg (sem amlodipínbesýlat), valsartan 160 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg. Önnur innihaldsefni eru örkrístölluð sellulósa; crospovidon; vatnsfrí kísilkvoða; magnesíumsterat; hýprómellósa; macrogol 4000; talkúm; gult járnóxíð (E172).

Útlit Imprida HCT og pakkningastærðir

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmhúðaðar töflur eru gulbrúnar, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VHL“ á hinn hliðinni.

Imprida HCT er fáanlegt í pakkningum með 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmhúðuðum töflum, í fjölpakkningum með 280 töflum (samanstanda af 4 öskum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur eða 20 öskjum sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur) og í sjúkrahúspakkningum með 56, 98 eða 280 töflum í stakskammtapynnum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmhúðaðar töflur amlodipin/valsartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Imprida HCT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imprida HCT
3. Hvernig nota á Imprida HCT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imprida HCT
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM IMPRIDA HCT OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Í Imprida HCT töflum eru þrjú virk innihaldsefni sem nefnast amlodipin, valsartan og hýdróklórtíazíð. Öll þrjú efnin lækka blóðþrýsting.

- Amlodipin tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi og veldur því þar með að æðarnar dragast ekki saman.
- Valsartan tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist angiotensín-II viðtakablokkar. Angiotensín II er efni sem myndast í líkamanum og veldur því að æðar dragast saman, sem veldur hækkuðum blóðþrýstingi. Valsartan verkar með því að hindra áhrif angiotensín II.
- Hýdróklórtíazíð tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist þvagræsilyf af flokki tíazíða. Hýdróklórtíazíð eykur þvagmyndun en það lækkar einnig blóðþrýsting.

Fyrir tilstilli allra þessara þriggja verkunarháttanna slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Imprida HCT er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum sem eru á meðferð með amlodipíni, valsartani eða hýdróklórtíazíði og sem gætu haft ávinning af því að taka eina töflu sem inniheldur öll þrjú lyfin.

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA IMPRIDA HCT

Ekki má nota Imprida HCT

- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Imprida HCT snemma á meðgöngu – sjá kaflann „Meðganga“).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir amlodipíni, valsartani, hýdróklórtíazíði, súlfónamíðafleiðum (lyf við öndunarfæra- eða þvagfærasýkingum), eða einhverju öðru innihaldsefni Imprida HCT (sjá kafla 6, „Hvað inniheldur Imprida HCT“).
Ef þú telur að þú gætir verið með ofnæmi, skaltu ekki nota Imprida HCT og ráðfæra þig við lækinn.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm, skemmdir á smáu gallvegum í lifrinni (gallsörpúlífur) sem veldur uppsöfnun galla í lifrinni (gallteppu).
- ef þú ert með **alvarlegan** nýrnasjúkdóm eða ef þú ert á skilunarmeðferð.
- ef þú getur ekki myndað þvag (þvagþurrð).
- ef þú ert með of lítið kalíum eða natríum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði, þrátt fyrir meðferð.
- ef þú ert með þvagsýrugigt (þvagsýrukristallar í liðum).

Ef eitthvað af framangreindu á við skal ekki nota Imprida HCT og hafa samband við lækinn.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Imprida HCT

- ef þú ert með lítið af kalíum eða magnesíum í blóði (með eða án einkenna svo sem vöðvamáttleysis, sínadrátta eða óeðlilegs hjartsláttar).
- ef þú ert með lítið magn natríums í blóði (með eða án einkenna svo sem þreytu, rugls, vöðvakippa eða krampa).
- ef þú ert með mikið af kalsíum í blóði (með eða án einkenna svo sem ógleði, uppkasta, hægðatregðu, magaverkja, tíðra þvagláta, þorsta, vöðvamáttleysis eða vöðvakippa).
- ef þú tekur inn lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín. Nauðsynlegt getur verið að mæla magn kalíums í blóði með reglulegu millibili.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm, hefur fengið ígrætt nýra eða hefur verið sagt að þú sért með þrengingar í nýrnaslagæðum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með eða hefur fengið hjartabilun eða kransæðasjúkdóm, þetta á sérstaklega við ef þú ert að nota hámarksskammt af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með hjartalokupþrengingar (ósæðar- eða míturlokupþrengingar) eða óeðlilega þykknun hjartavöðvans (ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu).
- ef þú ert með aldosterónheilkenni. Það er sjúkdómur sem felur í sér að nýrnahettur framleiða of mikið af hormóninu aldósteróni. Ef þetta á við er ekki mælt með notkun Imprida HCT.

- ef þú ert með sjúkdóm sem kallast rauðir úlfar.
- ef þú ert með sykursýki (mikið magn sykurs í blóði).
- ef þú ert með mikið af kólesteróli eða blóðfitum í blóði.
- ef þú færð húðviðbrögð svo sem útbrot eftir að hafa verið í sól.
- ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða þvagræsilyfjum (lyfjaflokkur sem einnig kallast „þjúgtöflur“), sérstaklega ef þú ert með astma eða ofnæmi.
- ef þú hefur verið með uppköst eða niðurgang.
- ef þú finnur fyrir sundli og/eða það líður yfir þig meðan á meðferð með Imprida HCT skaltu segja læknum frá því eins fljótt og hægt er.
- ef þú finnur fyrir sjónskerðingu eða verkjum í augum. Það gætu verið einkenni um hækkun þrýstings í augunum og getur komið fram innan klukkustunda eða viku eftir að meðferð með Imprida HCT er hafin. Þetta getur leitt til viðvarandi sjónskerðingar ef það er ekki meðhöndlað.

Ef eitthvað af framangreindu á við skal hafa samband við lækinn.

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Ekki er mælt með notkun Imprida HCT snemma á meðgöngunni og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað á því tímabili (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“).

Ekki er mælt með notkun Imprida HCT handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Imprida HCT og aldraðir (65 ára og eldri)

Sjúklingar á aldrinum 65 ára og eldri geta notað Imprida HCT í sömu skömmtum og aðrir fullorðnir sjúklingar og á sama hátt og þeir hafa notað virku efnið þrjú, amlodipín, valsartan og hýdróklórtíazíð. Aldraðir sjúklingar, sérstaklega þeir sem taka hámarksskammt af Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), skulu láta mæla blóðþrýstinginn reglulega.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Vera má að lækinn þurfi að breyta skammti lyfjanna eða grípa til annarra varúðarráðstafana. Í sumum tilvikum má vera að hætta þurfi notkun einhvers lyfsins. Þetta á einkum við um eftirtalin lyf:

Ekki nota samhliða:

- litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis)
- lyf eða efni sem auka magn kalíums í blóði. Þetta getur verið kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi lyf og heparín.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun með:

- áfengi, svefnöflum og svæfingalyfjum (lyf sem gefin eru sjúklingum fyrir skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir)
- amantadíni (lyf við parkinsonsveiki, einnig notað við ákveðnum sjúkdómum af völdum veira)
- andkólinvirkum lyfjum (lyf við ýmsum kvillum, svo sem maga- og garnakrömpum, krömpum í þvagblöðru, astma, ferðaveiki, vöðvakippum, parkinsonsveiki og sem viðbót við svæfingu)
- krampastillandi lyfjum og ákveðnum geðlyfjum sem notuð eru við flogaveiki og geðhvarfasýki (t.d. carbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primídon)
- colestýramín, colestípoli eða öðrum resínum (lyf sem eru aðallega notuð við of miklum blóðfitum)
- simvastadíni (lyf sem notað er við háu kólesteróli)
- ciclosporíni (lyf sem notað er við líffæraflutninga til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eða við öðrum sjúkdómum, t.d. gigt eða ofnæmishúðbólgu)
- frumueyðandi lyfjum (lyf við krabbameini), svo sem metotrexatí og cyclofosfamídi
- dígoxín eða öðrum dígítalis glýkósíðum (lyfjum við hjartasjúkdómum)
- verapamílí, díltíazemí (hjartalýf)
- jóðskuggaefnum (sem notuð eru við myndgreiningarrannsóknir)

- lyfjum við sykursýki (lyf til inntöku svo sem metformin eða insúlín)
- lyfjum til meðferðar við þvagsýrugigt, svo sem allopurinoli
- lyfjum sem geta aukið magn blóðsykurs (beta-blokkar, diazoxid)
- lyfjum sem geta valdið “torsades de pointes” (óreglulegum hjartslætti), svo sem lyfjum við hjartsláttaróreglu (lyfjum við hjartasjúkdómum) og sumum geðrofslyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni natríums í blóði, svo sem þunglyndislyfjum, geðrofslyfjum og flogaveikilyfjum
- lyfjum sem geta dregið úr magni kalíums í blóði, svo sem þvagræsilyfjum (bjúgtöflum), barksterum, hægðalyfjum, amphotericini eða penicillini G
- lyfjum til að hækka blóðþrýsting svo sem adrenalíni og noradrenalíni
- lyfjum sem notuð eru við HIV/AIDS (t.d. ritonavir, indinavir, nelfinavir)
- lyfjum sem notuð eru við sveppasýkingum (t.d. ketoconazol, itraconazol)
- lyfjum sem notuð eru við sárum og bólgu í vélinda (carbenoxolon)
- lyfjum við verkjum eða bólgu, sérstaklega bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum), þ.m.t. sértækum cýclóoxýgenasa-2 hemlum (Cox-2 hemlum)
- vöðvaslakandi lyfjum (lyfjum sem valda vöðvaslökun og eru notuð við skurðaðgerðir)
- nitroglycerini og öðrum nítrötum, eða öðrum lyfjum sem kölluð eru æðavíkkandi lyf
- öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum þ.m.t. metyldopa
- rifampicini (notað, til dæmis, við berklum)
- jóhannesarjurt (jónsmessurunni, *Hypericum perforatum*)
- dantroleni (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita)
- D-vítamíni og kalsíum söltum.

Ráðfærðu þig við læknirinn áður en þú neytir áfengis. Áfengi getur valdið of mikilli blóðþrýstingslækkun og/eða aukið hættu á sundli eða yfirliði.

Ef ImpridaHCT er notað með mat eða drykk

Nota má Imprida HCT með mat eða án. Þeir sem eru á meðferð með Imprida HCT eiga ekki að neyta greipaldins eða greipaldinsafa. Þetta er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni þéttni virka efnisins amlodipíns í blóði, sem getur valdið ófyrirsjáanlegri aukningu á blóðþrýstingslækkandi áhrifum Imprida HCT.

Meðganga og brjóstagið

Meðganga

Þú verður að **segja læknum frá því** ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Imprida HCT áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Imprida HCT. Ekki er ráðlagt að nota Imprida HCT snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

Brjóstagið

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstagið. Ekki er mælt með notkun Imprida HCT handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða er fyrirburi.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Eins og við á um mörg önnur lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi getur þetta lyf valdið sundli. Ef þú finnur fyrir slíkum áhrifum skaltu hvorki aka né nota tæki eða vélar.

3. HVERNIG NOTA Á IMPRIDA HCT

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum. Með þessu móti næst mestur árangur og minni hættu er á aukaverkunum.

Venjulegur skammtur af Imprida HCT er **ein tafla** á sólarhring.

- Best er að taka lyfið á sama tíma dag hvern, helst að morgni.
- Gleypa á töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni.
- Taka má Imprida HCT inn með mat eða án. Ekki taka Imprida HCT inn með greipaldini eða greipaldinsafa.

Það fer eftir því hvernig lyfið verkar á hvern og einn hvort lækinn ákveður að auka eða minnka skammtinn.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú hefur tekið of margar Imprida HCT töflur inn, skaltu tafarlaust leita til læknis. Þú gætir þurft á læknishjálp að halda.

Ef gleymist að nota Imprida HCT

Ef gleymist að nota einn skammt af lyfinu skal taka hann inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal taka næstu töflu á réttum tíma. **Ekki á að** tvöfalda skammt (tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Imprida HCT

Ef meðferð með Imprida HCT er hætt getur það leitt til þess að sjúkdómurinn versni. Ekki skal hætta notkun lyfsins nema að ráði læknis.

Ekki hætta að taka lyfið, jafnvel þótt þér líði vel

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og lækinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

Leitið til læknisins eða lyfjafæðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Imprida HCT valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þessara aukaverkana getur orðið vart í ákveðinni tíðni, sem skilgreind er sem hér segir:

mjög algengar: koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10

algengar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100

sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000

mjög sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000

koma örsjaldan fyrir: koma fyrir hjá innan við 1 notanda af hverjum 10.000

tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast lækni meðferðar án tafar

Leitaðu tafarlaust til læknis ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram:

Algengar

- sundl
- lágur blóðþrýstingur (yfirlíðstilfinning, sundl, skyndilegt meðvitundarleysi)

Sjaldgæfar

- mikil minnkun á þvagmagni (skert nýrnastarfsemi)

Mjög sjaldgæfar

- skyndilegar blæðingar
- óreglulegur hjartsláttur
- lifrarsjúkdómar

Koma örsjaldan fyrir

- ofnæmisviðbrögð með einkennum á borð við útbrot og kláða
- ofsabjúgur: þroti í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikar
- herpingsverkur/þrýstingur fyrir brjósti sem versnar eða hverfur ekki
- máttleysi, mar, hiti og tíðar sýkingar
- stirðleiki

Aðrar mögulegar aukaverkanir Imprida HCT:

Algengar

- óþægindi í maga eftir máltíð
- þreyta
- þroti
- lítið magn kalíums í blóði
- höfuðverkur
- tíð þvaglát

Sjaldgæfar

- hraður hjartsláttur
- svimi
- sjóntruflanir
- óþægindi í maga
- brjóstverkur
- aukning köfnunarefnis í þvagi, kreatínins og þvagsýru í blóði
- mikið magn kalsíums, fitu eða natríums í blóði
- minnkun á kalíum í blóði
- slæm lykt úr munni
- niðurgangur
- munnþurrkur
- ógleði
- uppköst
- kviðverkir
- þyngdaraukning
- lystarleysi
- breytt bragðskyn
- bakverkur
- þroti í liðum
- vöðvakippir/máttleysi/verkir
- verkir í útlimum
- minnkuð geta til að annaðhvort standa eða ganga eðlilega
- þróttleysi
- erfiðleikar við samhfæingu
- sundl við að standa upp eða eftir áreynslu
- slappleiki
- svefntruflanir
- dofi eða náladofi

- taugakvilli
- syfja
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp
- getuleysi
- hósti
- mæði
- erting í hálsi
- mikil svitamyndun
- kláði
- þroti, roði og verkur eftir bláæð
- húðroði
- skjálfti

Tíðni ekki þekkt

- breytingar á blóðrannsóknnum á nýrnastarfsemi, kalíumaukning í blóði, lítið magn rauðra blóðkorna

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tengslum við notkun amlodipíns, valsartans eða hýdróklórtíazíðs sitt í hvoru lagi, en hafa ekki komið fram við notkun Imprida HCT eða sem hafa komið oftar fram:

Amlodipín

Algengar

- hjartsláttarónot
- kviðverkir
- ógleði
- syfja
- hitasteypur

Sjaldgæfar

- suð fyrir eyrum
- breyttar hægðavenjur
- verkir
- þyngdartap
- liðverkir
- skjálfti
- skapsveiflur
- þvaglátakvillar
- næturþvaglát
- brjóstastækkun hjá körlum
- nefrennsli
- hárlos
- húðútþot
- fjólubláir blettir á húð
- útbrot
- mislitun á húð

Koma örsjaldan fyrir

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- óreglulegur hjartsláttur
- hjartaáfall
- bólga í slímhúð magans eða brisbólga, ofvöxtur í tannholdi, óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi
- ofnæmisviðbrögð þar með talið þroti djúpt í húð og öndunarerfiðleikar
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki
- húðviðbrögð ásamt roða og flögnun húðar, blöðrur á vörum, augum eða í munni
- klæjandi útbrot
- æðabólga

Tíðni ekki þekkt

- stífir útlímur og handskjálfti

Valsartan

Tíðni ekki þekkt

- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á rauðum blóðkornum
- lítið magna af ákveðnum gerðum hvítra blóðkorna og blóðflagna
- aukið kalíum í blóði
- aukið kreatínin í blóði
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- ofnæmisviðbrögð þar með talið þroti djúpt í húð og öndunarerfiðleikar
- vöðvaverkir
- mikil minnkun á þvagmagni
- kláði
- útbrot
- æðabólga

Hýdróklórtíazíð

Mjög algengar

- lítið af kalíum í blóði
- aukið magn af fitum í blóði

Algengar

- mikið magn af þvagsýru í blóði
- lítið af magnesíum í blóði
- lítið af natríum í blóði
- sundl, yfirlið þegar staðið er upp
- minnkuð matarlyst
- ógleði og uppköst
- útbrot með kláða og annars konar útbrot
- erfiðleikar við að ná risi eða viðhalda risi getnaðarlims

Mjög sjaldgæfar

- lítið af blóðflögum (stundum ásamt blæðingum í húð eða marblettum)
- sykur í þvagi
- mikið magn sykurs í blóði
- versnun efnaskipta við sykursýki
- depurð (þunglyndi)
- óreglulegur hjartsláttur
- óþægindi í kvið
- hægðatregða
- lifrarsjúkdómar sem geta komið fram ásamt gulnun húðar og augna eða dökkleitu þvagi (blóðlýsublóðleysi)
- aukin viðkvæmni húðar fyrir sólarljósi
- fjólubláir blettir á húð
- nýrnasjúkdómar

Koma örsjaldan fyrir

- hiti, hálssærindi eða sár í munni, tíðari sýkingar (skortur á eða lítið af hvítum blóðkornum)
- fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (blóðlýsublóðleysi, óeðlilegt niðurbrot rauðra blóðkorna annaðhvort í æðum eða annars staðar í líkamanum)
- rugl, þreyta, vöðvakippir og krampar, hröð öndun (blóðlýting vegna blóðklóríðlækkunar)
- verulegur verkur í efri hluta kviðar (brísbólga)
- útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (ofnæmisviðbrögð)
- öndunarerfiðleikar ásamt hita, hósti, hvæsandi öndun, mæði, (andnauð, lungnabjúgur, millivefslungnabólga)
- útbrot í andliti, liðverkir, vöðasjúkdómar, hiti (rauðir úlfar)
- æðabólga með einkennum svo sem útbrotum, rauðfjólubláum blettum, hiti (æðabólga)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (drep í þekjuvef)

Tíðni ekki þekkt

- máttleysi, marblettir og tíðar sýkingar (vanmyndunarblóðleysi)
- sjóntap eða verkir í augum vegna þrýstingshækkunar í augum (hugsanlega einkenni bráðrar þrönghornsgláku)
- mæði
- verulega minnkuð þvagmyndun (hugsanlega einkenni skertrar nýrnastarfsemi eða nýrnabilunar)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbrotum, húðroða, blöðrum á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hita (regnbogaróðarþot)
- vöðvakrampar
- hiti (sótthiti)

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á IMPRIDA HCT

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Imprida HCT eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni (eftir fyrnist/EXP). Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota Imprida HCT þakningu ef hún er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Imprida HCT

- Virku innihaldsefnið í Imprida HCT eru amlodipin (sem amlodipinbesylate), valsartan og hýdróklórtíazíð.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmhúðaðar töflur: Hver filmhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylate), valsartan 320 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg. Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa; crospovidon; vatnsfrí kísilkvoða; magnesíumsterat; hýprómellósa; macrogol 4000; talkúm; gult járnóxíð (E172).

Útlit Imprida HCT og pakkningastærðir

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmhúðaðar töflur eru gulbrúnar, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „VFL“ á hinn hliðinni.

Imprida HCT er fáanlegt í pakkningum með 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmhúðuðum töflum, í fjölpakkningum með 280 töflum (samanstanda af 4 öskum, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur eða 20 öskjum sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur) og í sjúkrahúspakkningum með 56, 98 eða 280 töflum í stakskammtapynnum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>