

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Witte, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VCL” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassenen wiens bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide (HCT), toegediend als drie enkelvoudige geneesmiddelen of als een tweevoudige therapie in combinatie met een enkelvoudig geneesmiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Imprida HCT is één tablet per dag, bij voorkeur 's morgens in te nemen.

Voordat patiënten worden overgezet op Imprida HCT, moet hun bloeddruk onder controle zijn met dezelfde dosis van de monocomponenten die op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De dosis van Imprida HCT moet dezelfde zijn als de dosis van de individuele componenten van de combinatie op het ogenblik van de overzetting.

De maximale aanbevolen dosis Imprida HCT is 10 mg/320 mg/25 mg.

Speciale populaties

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent, is Imprida HCT gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie (zie rubriek 4.3) en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Door de valsartancomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan en derhalve is Imprida HCT niet geschikt voor deze groep patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Hartfalen en coronairlijden

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Imprida HCT, in het bijzonder met de maximale dosis, bij patiënten met hartfalen en coronairlijden. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat de beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Imprida HCT bij pediatrische patiënten (in de leeftijd tot 18 jaar) voor de indicatie van essentiële hypertensie.

Wijze van toediening

Imprida HCT kan met of zonder voedsel ingenomen worden. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen met een beetje water, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor andere sulfonamidederivaten, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Matige tot ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.
- Ernstige nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie en patiënten die dialyse ondergaan.
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, en symptomatische hyperurikemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie, werd waargenomen bij 1,7% van de patiënten behandeld met de hoogste dosis Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) vergeleken met 1,8% van de valsartan/hydrochloorthiazide (320 mg/25 mg) patiënten, 0,4% van de amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) patiënten, en 0,2% van de hydrochloorthiazide/amlodipine (25 mg/10 mg) patiënten in een gecontroleerd onderzoek bij patiënten met matig tot ernstige ongecompliceerde hypertensie.

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Imprida HCT. Imprida HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

Als uitgesproken hypotensie optreedt met Imprida HCT moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale zoutoplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Verandering van de serumelektrolyten

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

In het gecontroleerde onderzoek van Imprida HCT, werden de tegenovergestelde effecten van valsartan 320 mg en hydrochloorthiazide 25 mg op serum kalium grotendeels vereffend bij een groot aantal patiënten. Bij andere patiënten, kan één van de effecten overheersen. Serumelektrolyten dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren.

Serumelektrolyten en kalium dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren, vooral bij patiënten met andere risicofactoren zoals gestoorde nierfunctie, behandeling met andere geneesmiddelen of reeds bestaande verstoring van de elektrolytenbalans.

Valsartan

Het gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen (heparine, enz.) wordt niet aanbevolen. Zonodig moet de kaliumspiegel worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide

De behandeling met Imprida HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Imprida HCT worden stopgezet totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Imprida HCT moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Gestoorde nierfunctie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Imprida HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten (inclusief kalium), creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, anurie of bij nierdialyse (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing van Imprida HCT is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Nierarteriestenose

Over het gebruik van Imprida HCT bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij een afzonderlijke nier zijn geen gegevens beschikbaar.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van Imprida HCT bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden, terwijl amlodipine uitgebreid via de lever wordt gemetaboliseerd. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximale aanbevolen dosis 80 mg valsartan, en daarom is Imprida HCT niet geschikt voor deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Hartfalen en coronairlijden

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met angiotensin-converting-enzyme (ACE)-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan.

In een langetermijn, placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, vanwege de beperkte gegevens in deze patiëntenpopulaties.

Stenose van de aorta en de mitralisklep, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten met stenose van de aorta of de mitralisklep, of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden begonnen met het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA). Behalve wanneer continue behandeling met AIIRA noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem niet is geactiveerd. Daarom is Imprida HCT niet geschikt voor deze populatie.

Systemische lupus erythematosus

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematosus werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Andere metabole stoornissen

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol, triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn.

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie. Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur, het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen gebruikt worden na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Imprida HCT moet worden gestaakt als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De calciumspiegel in het serum moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijnierschilddrievormigheid wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Imprida HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot een week na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die eerdere overgevoeligheid voor andere angiotensine II receptor antagonisten getoond hebben. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

Bejaarden (65 jaar en ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd met Imprida HCT. Derhalve wordt in deze rubriek alleen informatie gegeven over interacties met andere geneesmiddelen dan die bekend zijn voor de individuele actieve stoffen.

Desalniettemin is het belangrijk om rekening te houden met de mogelijkheid dat Imprida HCT het bloeddrukverlagende effect van andere antihypertensiva kan versterken.

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan en HCT	Lithium	Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik met ACE-remmers en thiaziden zoals hydrochloorthiazide. Ondanks het ontbreken van ervaring met gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium, wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk blijkt, is voorzichtige controle van de lithiumspiegel in het plasma aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen	Als het noodzakelijk wordt geacht om een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt voor te schrijven in combinatie met valsartan, wordt regelmatige controle van de kaliumplasma'spiegels aangeraden.
Amlodipine	Pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap	Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Amlodipine	<i>CYP3A4 remmers</i> (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.
	<i>CYP3A4 inductoren</i> (anticonvulsiemiddelen [bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [sint-janskruid])	Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i>) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.
	<i>Simvastatine</i>	Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

	<i>Dantroleen(infuus)</i>	Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.
Valsartan en HCT	<i>Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAID's</i>	NSAID's kunnen het antihypertensieve effect verzwakken van zowel angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Bovendien kan het gelijktijdig gebruiken van Imprida HCT en NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van het serumkalium. Daarom wordt monitoring van de nierfunctie in het begin van de behandeling aanbevolen, alsook een adequate hydratatie van de patiënt.
Valsartan	<i>Uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir)</i>	De resultaten van een <i>in-vitro</i> studie met menselijk leverweefsel duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter OATP1B1 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. Gelijktijdige toediening van uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen.
HCT	<i>Alcohol, barbituraten of narcotica</i>	Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische centrale zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.
	<i>Amantadine</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.
	<i>Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden</i>	De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kunnen verminderen.
	<i>Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica)</i> – <i>Metformine</i>	Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn. Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

<i>Bètablokkers en diazoxide</i>	Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.
<i>Ciclosporine</i>	Een gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.
<i>Cytotoxica</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.
<i>Digitalisglycosiden</i>	Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerking die digitalisgeïnduceerde hartritmestoornissen bevordert.
<i>Contrastmiddelen op basis van jodium</i>	In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodium-bevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.
<i>Ionenwisselaarharsen</i>	De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou de kans op interactie echter kunnen verkleinen.
<i>Geneesmiddelen die kaliumspiegels in serum beïnvloeden</i>	Het hypokaliëmische effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden bij gelijktijdige toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G en salicylzuurderivaten of antiaritmica. Als men deze geneesmiddelen moet voorschrijven met de combinatie amlodipine /valsartan /hydrochloorthiazide wordt geadviseerd om de kaliumspiegels in plasma te controleren.
<i>Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden</i>	Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.
<i>Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken</i>	Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die <i>torsades de pointes</i> kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiaritmica en enkele antipsychotica.

<i>Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol)</i>	Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.
<i>Methyldopa</i>	Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.
<i>Niet depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van curarederivaten.
<i>Andere antihypertensiva</i>	Thiaziden versterken de antihypertensieve werking van andere antihypertensieve geneesmiddelen (bv. guanethidine, methyldopa, bètablokkers, vasodilatoren, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers, ARB's en Direct Renine Remmers [DRI's]).
<i>Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)</i>	Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.
<i>Vitamine D en calciumzouten</i>	Toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdige gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Geen interactie

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan	<i>Andere</i> (cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide)	Tijdens monotherapie met valsartan werden geen interacties van klinische significantie waargenomen met de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide. Sommige van deze stoffen zouden een interactie kunnen hebben met de hydrochloorthiazide component van Imprida HCT (zie de interacties van HCT).
Amlodipine	<i>Andere</i>	Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amlodipine

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dieronderzoek werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Valsartan

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA) wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA), kan een vergelijkbaar risico bestaan met deze klasse geneesmiddelen. Behalve wanneer een continue AIIRA-behandeling noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap is bewezen. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met AIIRA gedurende het tweede en derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde renale functie, oligohydramnie, vertraging in de botvorming van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt controle van de renale functie en de schedel door middel van echografie aangeraden.

Zuigelingen waarvan de moeders AIIRA hebben gebruikt, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Er is geen ervaring met het gebruik van Imprida HCT bij zwangere vrouwen. Volgens de beschikbare gegevens over de bestanddelen is het gebruik van Imprida HCT niet aanbevolen tijdens het eerste trimester en vormt het een contra-indicatie tijdens de tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik van valsartan en/of amlodipine tijdens de lactatieperiode. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen. Het gebruik van Imprida HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Imprida HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden. Alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven hebben de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of een te vroeg geboren zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken naar vruchtbaarheid met Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de reproductiviteit van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Amlodipine

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer men een voertuig bestuurt of een machine bedient, dient men er rekening mee te houden dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Het hieronder vermelde veiligheidsprofiel van Imprida HCT is gebaseerd op klinisch onderzoek uitgevoerd met Imprida HCT en het bekende veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide.

Informatie met betrekking tot Imprida HCT

De veiligheid van Imprida HCT is onderzocht bij de maximale dosis van 10 mg/320 mg/25 mg in een gecontroleerd kortlopend (8 weken) klinisch onderzoek met 2.271 patiënten, waarvan 582 valsartan kregen in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide. In het algemeen waren de bijwerkingen mild en van korte duur en leidden zelden tot stopzetten van de therapie. In dit actief-gecontroleerd klinisch onderzoek, vormden duizeligheid en hypotensie de meest voorkomende redenen voor het stopzetten van de therapie met Imprida HCT (0,7%).

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek, werden geen significante nieuwe of onverwachte bijwerkingen gezien met de tripeltherapie in vergelijking met de bekende effecten van de monotherapie of dubbeltherapie componenten.

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek waren de veranderingen in laboratoriumparameters met de Imprida HCT combinatie minimaal en consistent met de farmacologische werking van de individuele componenten. De aanwezigheid van valsartan in de tripeltherapie leidde tot een vermindering van het hypokaliëmisches effect van hydrochloorthiazide.

De volgende bijwerkingen, vermeld volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie, betreffen zowel Imprida HCT (amlodipine/valsartan/HCT) als de individuele componenten amlodipine, valsartan en HCT.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem Orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Imprida HCT	Amlodipine	Valsartan	HCT
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen	Agranulocytose, beenmergdepressie	--	--	--	Zeer zelden
	Daling van hemoglobine en hematocriet	--	--	Niet bekend	--
	Hemolytische anemie	--	--	--	Zeer zelden
	Leukopenie	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Neutropenie	--	--	Niet bekend	--
	Trombocytopenie, soms met purpura	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zelden
	Aplastische anemie	--	--	--	Niet bekend
Immuun systeem aandoeningen	Overgevoeligheid	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	Soms	--	--	--
	Hypercalciëmie	Soms	--	--	Zelden
	Hyperglykemie	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Hyperlipidemie	Soms	--	--	--
	Hyperurikemie	Soms	--	--	Vaak
	Hypochloremische alkalose	--	--	--	Zeer zelden
	Hypokaliëmie	Vaak	--	--	Zeer vaak
	Hypomagnesiëmie	--	--	--	Vaak
	Hyponatriëmie	Soms	--	--	Vaak
	Verslechtering van de metabole toestand bij diabetes	--	--	--	Zelden
Psychische stoornissen	Depressie	--	--	--	Zelden
	Insomnia/slaapstoornissen	Soms	Soms	--	Zelden
	Veranderingen van stemming	--	Soms	--	

Zenuwstelsel-aandoeningen	Afwijkende coördinatie	Soms	--	--	--
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Posturale duizeligheid, inspanningsduizeligheid	Soms	--	--	--
	Smaakstoornissen	Soms	Soms	--	--
	Extrapyramidaal syndroom	--	Niet bekend	--	--
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Hypertonie	--	Zeer zelden	--	--
	Lethargie	Soms	--	--	--
	Paresthesie	Soms	Soms	--	Zelden
	Perifere neuropathie, neuropathie	Soms	Zeer zelden	--	--
	Slaperigheid	Soms	Vaak	--	--
	Syncope	Soms	Soms	--	--
	Tremor	--	Soms	--	--
Oogaandoeningen	Acuut geslotenhoekglaucoom	--	--	--	Niet bekend
	Visusstoornis	Soms	Soms	--	Zelden
Evenwichtsor-gaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	--	Soms	--	--
	Vertigo	Soms	--	Soms	--
Hartaandoening-en	Palpitaties	--	Vaak	--	--
	Tachycardie	Soms	--	--	--
	Aritmieën (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Myocardinfarct	--	Zeer zelden	--	--
Bloedvat-aandoeningen	Flushing	--	Vaak	--	--
	Hypotensie	Vaak	Soms	--	--
	Orthostatische hypotensie	Soms	--	--	Vaak
	Flebitis, tromboflebitis	Soms	--	--	--
	Vasculitis	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoest	Soms	Zeer zelden	Soms	--
	Dyspneu	Soms	Soms	--	--
	Ademnood, pulmonair oedeem, pneumonitis	--	--	--	Zeer zelden
	Rhinitis	--	Soms	--	--
	Keelirritatie	Soms	--	--	--
Maagdarmstel-selaandoeningen	Abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik	Soms	Vaak	Soms	Zelden
	Slechte adem	Soms	--	--	--
	Gewijzigde stoelgang	--	Soms	--	--
	Constipatie	--	--	--	Zelden
	Verminderde eetlust	--	--	--	Vaak
	Diarree	Soms	Soms	--	Zelden
	Droge mond	Soms	Soms	--	--
	Dyspepsie	Vaak	Soms	--	--
	Gastritis	--	Zeer zelden	--	--
	Gingivale hyperplasie	--	Zeer zelden	--	--
	Nausea	Soms	Vaak	--	Vaak
	Pancreatitis	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Braken	Soms	Soms	--	Vaak

Lever- en galaandoeningen	Leverenzym verhoging, waaronder verhoging van het serumbilirubine	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Hepatitis	--	Zeer zelden	--	--
	Intrahepatische cholestase, geelzucht	--	Zeer zelden	--	Zelden
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia	--	Soms	--	
	Angio-oedeem	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Cutane lupus erythematosus-achtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus	--	--	--	Zeer zelden
	Erythema multiforme	--	Zeer zelden	--	Niet bekend
	Exantheem	--	Soms	--	--
	Hyperhidrose	Soms	Soms	--	--
	Fotosensitiviteitsreactie*	--	--	--	Zelden
	Pruritus	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Purpura	--	Soms	--	Zelden
	Rash	--	Soms	Niet bekend	Vaak
	Verkleuring van de huid	--	Soms	--	--
	Urticaria en andere vormen van huiduitslag	--	Zeer zelden	--	Vaak
	Necrotiserende vasculitis en toxisch epidermale necrolyse	--	--	--	Zeer zelden
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	--	Soms	--	--
	Rugpijn	Soms	Soms	--	--
	Gewrichtszwelling	Soms	--	--	--
	Spierspasme	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Spierzwakte	Soms	--	--	--
	Myalgie	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Pijn van extremiteiten	Soms	--	--	--
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verhoging van het serumcreatinine	Soms	--	Niet bekend	--
	Mictiestoornis		Soms		
	Nocturie	--	Soms	--	--
	Pollakiurie	Vaak	Soms		
	Nierfunctiestoornis	--	--	--	Niet bekend
	Acuut nierfalen	Soms	--	--	Niet bekend
	Nierfalen en verminderde nierfunctie	--	--	Niet bekend	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Impotentie	Soms	Soms	--	Vaak
	Gynecomastie		Soms	--	--
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Abasie, loopstoornis	Soms	--	--	--
	Asthenie	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Ongemak, malaise	Soms	Soms	--	--
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Soms	--
	Noncardiale pijn op de borst	Soms	Soms	--	--
	Oedeem	Vaak	Vaak	--	--
	Pijn	--	Soms	--	--
	Koorts	--	--	--	Niet bekend

Onderzoeken	Lipiden verhoogd		--		Zeer vaak
	Bloed ureum stikstof verhoogd	Soms	--	--	--
	Bloed urinezuur verhoogd	Soms	--	--	
	Glycosurie				Zelden
	Serum kalium verlaagd	Soms	--	--	--
	Serum kalium verhoogd	--	--	Niet bekend	--
	Gewichtstoename	Soms	Soms	--	--
	Gewichtsverlies	--	Soms	--	--

* Zie rubriek 4.4 Fotosensitiviteit

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring betreffende overdosering met Imprida HCT. Het hoofdsymptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en potentieel verlengde systemische hypotensie, waaronder shock met fatale afloop, zijn gemeld met amlodipine.

Behandeling

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Imprida HCT vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Amlodipine

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond. Het is onwaarschijnlijk dat amlodipine wordt verwijderd door hemodialyse.

Valsartan

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan wordt verwijderd door hemodialyse.

Hydrochloorthiazide

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren. Het is niet bekend in hoeverre hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-antagonisten, enkelvoudig (valsartan), combinaties met dihydropyridinederivaten (amlodipine), en thiazidediuretica (hydrochloorthiazide), ATC-code: C09DX01 valsartan, amlodipine en hydrochloorthiazide.

Imprida HCT combineert drie bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide behoort tot de geneesmiddelenklasse van de thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Imprida HCT werd onderzocht in een dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek bij hypertensieve patiënten. In totaal werden 2.271 patiënten met matige tot ernstige hypertensie (gemiddelde baseline systolische/diastolische bloeddruk was 170/107 mmHg) behandeld met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochloorthiazide 320 mg/25 mg, amlodipine/valsartan 10 mg/320 mg, of hydrochloorthiazide/amlodipine 25 mg/10 mg. Bij aanvang van de studie kregen patiënten lagere doses van hun therapie, die omhoog getitreerd werden tot de volledige behandelingsdosis in week 2.

In week 8 was de gemiddelde reductie in systolische/diastolische bloeddruk 39,7/24,7 mmHg met Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg met valsartan/hydrochloorthiazide, 33,5/21,5 mmHg met amlodipine/valsartan, en 31,5/19,5 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide. De tripelcombinatietherapie was statistisch superieur aan elk van de driedubbele therapieën in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk. De vermindering van de systolische/diastolische bloeddruk met Imprida HCT was 7,6/5,0 mmHg groter dan met valsartan/hydrochloorthiazide, 6,2/3,3 mmHg groter dan met amlodipine/valsartan, en 8,2/5,3 mmHg groter dan met amlodipine/hydrochloorthiazide. Het volledige bloeddrukverlagende effect werd verkregen 2 weken nadat de maximale dosis Imprida HCT werd bereikt. Controle van de bloeddruk (<140/90 mmHg) werd bereikt bij statistisch grotere aantallen patiënten met Imprida HCT (71%) vergeleken met elk van de drie dubbele combinatietherapieën (45-54%) ($p < 0,0001$).

Bij een subgroep van 283 patiënten met nadruk op ambulante bloeddrukcontrole, werden klinisch en statistisch superieure verminderingen van de 24-uurs systolische en diastolische bloeddruk gezien met de tripelcombinatie vergeleken met valsartan/hydrochloorthiazide, valsartan/amlodipine en hydrochloorthiazide/amlodipine.

Amlodipine

De component amlodipine van Imprida HCT remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en verhogingen van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasmaflow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II.

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken.

Hydrochloorthiazide

De plaats van werking van thiazidediuretica is hoofdzakelijk in het distale gekronkelde nierkanaal. Het is aangetoond dat er zich in de renale cortex een receptor met hoge affiniteit bevindt die de belangrijkste bindingsplaats vormt voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in het distale gekronkelde nierkanaal. Het werkingsmechanisme van thiaziden is via remming van de Na⁺Cl⁻ symporter mogelijk door competitie aan te gaan met de Cl⁻ plaats, waarbij de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden. Dit gebeurt direct door het verhogen van de uitscheiding van natrium en chloride tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect, door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met dienstegevolge een verhoging van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en urinair kaliumverlies en een verlaging van het serumkalium.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Imprida HCT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide is lineair.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Imprida HCT in normale gezonde volwassenen, worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide bereikt binnen respectievelijk 6-8 uur, 3 uur, en 2 uur. De snelheid en de mate van absorptie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide uit Imprida HCT zijn dezelfde als bij toediening van de individuele doseringsvormen.

Amlodipine

Absorptie: Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Verdeling: Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie: Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Excretie: De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie: Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Verdeling: Het “steady-state” verdelingsvolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, hetgeen erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie: Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabool is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metabool is farmacologisch inactief.

Uitscheiding: Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de feces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasma-klaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Hydrochloorthiazide

Absorptie: Na een orale dosis van hydrochloorthiazide is de absorptie snel (t_{max} ongeveer 2 uur). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosis-proportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie: Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide ongeveer 3 keer meer in erythrocyten dan in plasma.

Biotransformatie: Hydrochloorthiazide wordt overwegend in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

Uitscheiding: Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Systemische blootstelling aan valsartan is lichtelijk verhoogd bij ouderen in vergelijking met jongeren, maar dit blijkt niet van klinisch belang te zijn.

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Gezien de drie componenten even goed verdragen worden door jongere en oudere patiënten, wordt een normale dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Derhalve kunnen patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis de normale startdosering toegediend krijgen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingssnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen; Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, anurie of bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Vanwege de valsartancomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

De bevindingen in verscheidene preklinische veiligheidsstudies uitgevoerd in een aantal diersoorten met amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, valsartan/hydrochloorthiazide, amlodipine/valsartan en amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide (Imprida HCT), duiden niet op systemische of doelorgaan toxiciteit met nadelige gevolgen voor de ontwikkeling van Imprida HCT voor klinisch gebruik in de mens.

Preklinische veiligheidsstudies met een duur tot 13 weken zijn uitgevoerd met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten. De combinatie resulteerde zoals verwacht in een vermindering van de rode bloedcel massa (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet en reticulocyten), verhoging van serumureum, verhoging van serumcreatinine, verhoging van serumkalium, juxtaglomerulaire (JG) hyperplasie in de nier en focale erosies van de kliermaag bij ratten. Deze effecten waren reversibel na een herstelperiode van 4 weken en werden beschouwd als overmatige farmacologische effecten.

De amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide combinatie is niet getest op genotoxiciteit of carcinogeniciteit, omdat er geen bewijs is van een interactie tussen de twee bestanddelen, die lange tijd op de markt zijn. Echter, deze tests zijn apart uitgevoerd met amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide, en hebben geen bewijs opgeleverd van genotoxiciteit of carcinogeniciteit.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatozoa en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau genesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Valsartan

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel.

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd ureumwaarde in plasma en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjes). Deze doses bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier, waar de veranderingen tot nefropathie met een verhoogde ureum- en creatiniewaarde leidden.

Tevens werd bij beide diersoorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische werking van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij zijdeaapjes. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele relevantie te hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhulsel

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 4000

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Eén blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.
Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten.

PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik:
Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of sterktes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/001-012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

15.10.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Lichtgele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VDL” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassenen wiens bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide (HCT), toegediend als drie enkelvoudige geneesmiddelen of als een tweevoudige therapie in combinatie met een enkelvoudig geneesmiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Imprida HCT is één tablet per dag, bij voorkeur 's morgens in te nemen.

Voordat patiënten worden overgezet op Imprida HCT, moet hun bloeddruk onder controle zijn met dezelfde dosis van de monocomponenten die op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De dosis van Imprida HCT moet dezelfde zijn als de dosis van de individuele componenten van de combinatie op het ogenblik van de overzetting.

De maximale aanbevolen dosis Imprida HCT is 10 mg/320 mg/25 mg.

Speciale populaties

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent, is Imprida HCT gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie (zie rubriek 4.3) en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Door de valsartancomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan en derhalve is Imprida HCT niet geschikt voor deze groep patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Hartfalen en coronairlijden

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Imprida HCT, in het bijzonder met de maximale dosis, bij patiënten met hartfalen en coronairlijden. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat de beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Imprida HCT bij pediatrische patiënten (in de leeftijd tot 18 jaar) voor de indicatie van essentiële hypertensie.

Wijze van toediening

Imprida HCT kan met of zonder voedsel ingenomen worden. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen met een beetje water, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor andere sulfonamidederivaten, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Matige tot ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.
- Ernstige nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie en patiënten die dialyse ondergaan.
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, en symptomatische hyperurikemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie, werd waargenomen bij 1,7% van de patiënten behandeld met de hoogste dosis Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) vergeleken met 1,8% van de valsartan/hydrochloorthiazide (320 mg/25 mg) patiënten, 0,4% van de amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) patiënten, en 0,2% van de hydrochloorthiazide/amlodipine (25 mg/10 mg) patiënten in een gecontroleerd onderzoek bij patiënten met matig tot ernstige ongecompliceerde hypertensie.

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Imprida HCT. Imprida HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

Als uitgesproken hypotensie optreedt met Imprida HCT moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale zoutoplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Verandering van de serumelektrolyten

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

In het gecontroleerde onderzoek van Imprida HCT, werden de tegenovergestelde effecten van valsartan 320 mg en hydrochloorthiazide 25 mg op serum kalium grotendeels vereffend bij een groot aantal patiënten. Bij andere patiënten, kan één van de effecten overheersen. Serumelektrolyten dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren.

Serumelektrolyten en kalium dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren, vooral bij patiënten met andere risicofactoren zoals gestoorde nierfunctie, behandeling met andere geneesmiddelen of reeds bestaande verstoring van de elektrolytenbalans.

Valsartan

Het gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen (heparine, enz.) wordt niet aanbevolen. Zonodig moet de kaliumspiegel worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide

De behandeling met Imprida HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Imprida HCT worden stopgezet totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Imprida HCT moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Gestoorde nierfunctie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Imprida HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten (inclusief kalium), creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, anurie of bij nierdialyse (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing van Imprida HCT is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Nierarteriostenose

Over het gebruik van Imprida HCT bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriostenose of een stenose bij een afzonderlijke nier zijn geen gegevens beschikbaar.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van Imprida HCT bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden, terwijl amlodipine uitgebreid via de lever wordt gemetaboliseerd. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximale aanbevolen dosis 80 mg valsartan, en daarom is Imprida HCT niet geschikt voor deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Hartfalen en coronairlijden

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met angiotensin-converting-enzyme (ACE)-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan.

In een langetermijn, placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, vanwege de beperkte gegevens in deze patiëntenpopulaties.

Stenose van de aorta en de mitralisklep, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten met stenose van de aorta of de mitralisklep, of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden begonnen met het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA). Behalve wanneer continue behandeling met AIIRA noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem niet is geactiveerd. Daarom is Imprida HCT niet geschikt voor deze populatie.

Systemische lupus erythematosus

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematosus werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Andere metabole stoornissen

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol, triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn.

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie. Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur, het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen gebruikt worden na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Imprida HCT moet worden gestaakt als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De calciumspiegel in het serum moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bij schildklierfunctie wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Imprida HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot een week na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die eerdere overgevoeligheid voor andere angiotensine II receptor antagonisten getoond hebben. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

Bejaarden (65 jaar en ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd met Imprida HCT. Derhalve wordt in deze rubriek alleen informatie gegeven over interacties met andere geneesmiddelen dan die bekend zijn voor de individuele actieve stoffen.

Desalniettemin is het belangrijk om rekening te houden met de mogelijkheid dat Imprida HCT het bloeddrukverlagende effect van andere antihypertensiva kan versterken.

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan en HCT	Lithium	Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik met ACE-remmers en thiaziden zoals hydrochloorthiazide. Ondanks het ontbreken van ervaring met gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium, wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk blijkt, is voorzichtige controle van de lithiumspiegel in het plasma aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen	Als het noodzakelijk wordt geacht om een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt voor te schrijven in combinatie met valsartan, wordt regelmatige controle van de kaliumplasma'spiegels aangeraden.
Amlodipine	Pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap	Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Amlodipine	<i>CYP3A4 remmers</i> (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.
	<i>CYP3A4 inductoren</i> (anticonvulsiemiddelen [bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [sint-janskruid])	Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i>) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.
	<i>Simvastatine</i>	Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

	<i>Dantroleen(infuus)</i>	Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.
Valsartan en HCT	<i>Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAID's</i>	NSAID's kunnen het antihypertensieve effect verzwakken van zowel angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Bovendien kan het gelijktijdig gebruiken van Imprida HCT en NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van het serumkalium. Daarom wordt monitoring van de nierfunctie in het begin van de behandeling aanbevolen, alsook een adequate hydratatie van de patiënt.
Valsartan	<i>Uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir)</i>	De resultaten van een <i>in-vitro</i> studie met menselijk leverweefsel duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter OATP1B1 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. Gelijktijdige toediening van uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen.
HCT	<i>Alcohol, barbituraten of narcotica</i>	Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische centrale zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.
	<i>Amantadine</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.
	<i>Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden</i>	De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kunnen verminderen.
	<i>Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica)</i> – <i>Metformine</i>	Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn. Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaacidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

<i>Bètablokkers en diazoxide</i>	Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.
<i>Ciclosporine</i>	Een gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.
<i>Cytotoxica</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.
<i>Digitalisglycosiden</i>	Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerking die digitalisgeïnduceerde hartritmestoornissen bevordert.
<i>Contrastmiddelen op basis van jodium</i>	In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodium-bevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.
<i>Ionenwisselaarharsen</i>	De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou de kans op interactie echter kunnen verkleinen.
<i>Geneesmiddelen die kaliumspiegels in serum beïnvloeden</i>	Het hypokaliëmische effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden bij gelijktijdige toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G en salicylzuurderivaten of antiaritmica. Als men deze geneesmiddelen moet voorschrijven met de combinatie amlodipine /valsartan /hydrochloorthiazide wordt geadviseerd om de kaliumspiegels in plasma te controleren.
<i>Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden</i>	Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.
<i>Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken</i>	Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die <i>torsades de pointes</i> kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiaritmica en enkele antipsychotica.

<i>Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol)</i>	Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.
<i>Methyldopa</i>	Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.
<i>Niet depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van curarederivaten.
<i>Andere antihypertensiva</i>	Thiaziden versterken de antihypertensieve werking van andere antihypertensieve geneesmiddelen (bv. guanethidine, methyldopa, bètablokkers, vasodilatoren, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers, ARB's en Direct Renine Remmers [DRI's]).
<i>Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)</i>	Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.
<i>Vitamine D en calciumzouten</i>	Toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdige gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Geen interactie

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan	<i>Andere</i> (cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide)	Tijdens monotherapie met valsartan werden geen interacties van klinische significantie waargenomen met de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide. Sommige van deze stoffen zouden een interactie kunnen hebben met de hydrochloorthiazide component van Imprida HCT (zie de interacties van HCT).
Amlodipine	<i>Andere</i>	Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amlodipine

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dieronderzoek werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Valsartan

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA) wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA), kan een vergelijkbaar risico bestaan met deze klasse geneesmiddelen. Behalve wanneer een continue AIIRA-behandeling noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap is bewezen. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met AIIRA gedurende het tweede en derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde renale functie, oligohydramnie, vertraging in de botvorming van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt controle van de renale functie en de schedel door middel van echografie aangeraden.

Zuigelingen waarvan de moeders AIIRA hebben gebruikt, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Er is geen ervaring met het gebruik van Imprida HCT bij zwangere vrouwen. Volgens de beschikbare gegevens over de bestanddelen is het gebruik van Imprida HCT niet aanbevolen tijdens het eerste trimester en vormt het een contra-indicatie tijdens de tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik van valsartan en/of amlodipine tijdens de lactatieperiode. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen. Het gebruik van Imprida HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Imprida HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden. Alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven hebben de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of een te vroeg geboren zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken naar vruchtbaarheid met Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de reproductiviteit van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Amlodipine

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer men een voertuig bestuurt of een machine bedient, dient men er rekening mee te houden dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Het hieronder vermelde veiligheidsprofiel van Imprida HCT is gebaseerd op klinisch onderzoek uitgevoerd met Imprida HCT en het bekende veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide.

Informatie met betrekking tot Imprida HCT

De veiligheid van Imprida HCT is onderzocht bij de maximale dosis van 10 mg/320 mg/25 mg in een gecontroleerd kortlopend (8 weken) klinisch onderzoek met 2.271 patiënten, waarvan 582 valsartan kregen in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide. In het algemeen waren de bijwerkingen mild en van korte duur en leidden zelden tot stopzetten van de therapie. In dit actief-gecontroleerd klinisch onderzoek, vormden duizeligheid en hypotensie de meest voorkomende redenen voor het stopzetten van de therapie met Imprida HCT (0,7%).

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek, werden geen significante nieuwe of onverwachte bijwerkingen gezien met de tripeltherapie in vergelijking met de bekende effecten van de monotherapie of dubbeltherapie componenten.

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek waren de veranderingen in laboratoriumparameters met de Imprida HCT combinatie minimaal en consistent met de farmacologische werking van de individuele componenten. De aanwezigheid van valsartan in de tripeltherapie leidde tot een vermindering van het hypokaliëmisches effect van hydrochloorthiazide.

De volgende bijwerkingen, vermeld volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie, betreffen zowel Imprida HCT (amlodipine/valsartan/HCT) als de individuele componenten amlodipine, valsartan en HCT.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem Orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Imprida HCT	Amlodipine	Valsartan	HCT
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen	Agranulocytose, beenmergdepressie	--	--	--	Zeer zelden
	Daling van hemoglobine en hematocriet	--	--	Niet bekend	--
	Hemolytische anemie	--	--	--	Zeer zelden
	Leukopenie	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Neutropenie	--	--	Niet bekend	--
	Trombocytopenie, soms met purpura	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zelden
	Aplastische anemie	--	--	--	Niet bekend
Immuun systeem aandoeningen	Overgevoeligheid	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	Soms	--	--	--
	Hypercalciëmie	Soms	--	--	Zelden
	Hyperglykemie	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Hyperlipidemie	Soms	--	--	--
	Hyperurikemie	Soms	--	--	Vaak
	Hypochloremische alkalose	--	--	--	Zeer zelden
	Hypokaliëmie	Vaak	--	--	Zeer vaak
	Hypomagnesiëmie	--	--	--	Vaak
	Hyponatriëmie	Soms	--	--	Vaak
	Verslechtering van de metabole toestand bij diabetes	--	--	--	Zelden
Psychische stoornissen	Depressie	--	--	--	Zelden
	Insomnia/slaapstoornissen	Soms	Soms	--	Zelden
	Veranderingen van stemming	--	Soms	--	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Afwijkende coördinatie	Soms	--	--	--
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Posturale duizeligheid, inspanningsduizeligheid	Soms	--	--	--
	Smaakstoornissen	Soms	Soms	--	--
	Extrapiramidaal syndroom	--	Niet bekend	--	--
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Hypertonie	--	Zeer zelden	--	--
	Lethargie	Soms	--	--	--
	Paresthesie	Soms	Soms	--	Zelden
	Perifere neuropathie, neuropathie	Soms	Zeer zelden	--	--
	Slaperigheid	Soms	Vaak	--	--
	Syncope	Soms	Soms	--	--
	Tremor	--	Soms	--	--

Oogaandoening-en	Acuut geslotenhoekglaucoom	--	--	--	Niet bekend
	Visusstooris	Soms	Soms	--	Zelden
Evenwichtsor- gaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	--	Soms	--	--
	Vertigo	Soms	--	Soms	--
Hartaandoening- en	Palpitaties	--	Vaak	--	--
	Tachycardie	Soms	--	--	--
	Aritmieën (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Myocardinfarct	--	Zeer zelden	--	--
Bloedvat- aandoeningen	Flushing	--	Vaak	--	--
	Hypotensie	Vaak	Soms	--	--
	Orthostatische hypotensie	Soms	--	--	Vaak
	Flebitis, tromboflebitis	Soms	--	--	--
	Vasculitis	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Hoest	Soms	Zeer zelden	Soms	--
	Dyspneu	Soms	Soms	--	--
	Ademnood, pulmonair oedeem, pneumonitis	--	--	--	Zeer zelden
	Rhinitis	--	Soms	--	--
	Keelirritatie	Soms	--	--	--
Maagdarmstel- selaandoeningen	Abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik	Soms	Vaak	Soms	Zelden
	Slechte adem	Soms	--	--	--
	Gewijzigde stoelgang	--	Soms	--	--
	Constipatie	--	--	--	Zelden
	Verminderde eetlust	--	--	--	Vaak
	Diarree	Soms	Soms	--	Zelden
	Droge mond	Soms	Soms	--	--
	Dyspepsie	Vaak	Soms	--	--
	Gastritis	--	Zeer zelden	--	--
	Gingivale hyperplasie	--	Zeer zelden	--	--
	Nausea	Soms	Vaak	--	Vaak
	Pancreatitis	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Braken	Soms	Soms	--	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Leverenzym verhoging, waaronder verhoging van het serum bilirubine	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Hepatitis	--	Zeer zelden	--	--
	Intrahepatische cholestase, geelzucht	--	Zeer zelden	--	Zelden

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia	--	Soms	--	
	Angio-oedeem	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Cutane lupus erythematosus-achtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus	--	--	--	Zeer zelden
	Erythema multiforme	--	Zeer zelden	--	Niet bekend
	Exantheem	--	Soms	--	--
	Hyperhidrose	Soms	Soms	--	--
	Fotosensitiviteitsreactie*	--	--	--	Zelden
	Pruritus	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Purpura	--	Soms	--	Zelden
	Rash	--	Soms	Niet bekend	Vaak
	Verkleuring van de huid	--	Soms	--	--
	Urticaria en andere vormen van huiduitslag	--	Zeer zelden	--	Vaak
	Necrotiserende vasculitis en toxisch epidermale necrolyse	--	--	--	Zeer zelden
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	--	Soms	--	--
	Rugpijn	Soms	Soms	--	--
	Gewrichtszwelling	Soms	--	--	--
	Spierspasme	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Spierzwakte	Soms	--	--	--
	Myalgie	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Pijn van extremiteiten	Soms	--	--	--
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verhoging van het serumcreatinine	Soms	--	Niet bekend	--
	Mictiestoornis		Soms		
	Nocturie	--	Soms	--	--
	Pollakiurie	Vaak	Soms		
	Nierfunctiestoornis	--	--	--	Niet bekend
	Acuut nierfalen	Soms	--	--	Niet bekend
	Nierfalen en verminderde nierfunctie	--	--	Niet bekend	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Impotentie	Soms	Soms	--	Vaak
	Gynecomastie		Soms	--	--
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Abasie, loopstoornis	Soms	--	--	--
	Asthenie	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Ongemak, malaise	Soms	Soms	--	--
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Soms	--
	Noncardiale pijn op de borst	Soms	Soms	--	--
	Oedeem	Vaak	Vaak	--	--
	Pijn	--	Soms	--	--
	Koorts	--	--	--	Niet bekend

Onderzoeken	Lipiden verhoogd		--		Zeer vaak
	Bloed ureum stikstof verhoogd	Soms	--	--	--
	Bloed urinezuur verhoogd	Soms	--	--	
	Glycosurie				Zelden
	Serum kalium verlaagd	Soms	--	--	--
	Serum kalium verhoogd	--	--	Niet bekend	--
	Gewichtstoename	Soms	Soms	--	--
	Gewichtsverlies	--	Soms	--	--

* Zie rubriek 4.4 Fotosensitiviteit

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring betreffende overdosering met Imprida HCT. Het hoofdsymptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en potentieel verlengde systemische hypotensie, waaronder shock met fatale afloop, zijn gemeld met amlodipine.

Behandeling

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Imprida HCT vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Amlodipine

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond. Het is onwaarschijnlijk dat amlodipine wordt verwijderd door hemodialyse.

Valsartan

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan wordt verwijderd door hemodialyse.

Hydrochloorthiazide

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren. Het is niet bekend in hoeverre hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-antagonisten, enkelvoudig (valsartan), combinaties met dihydropyridinederivaten (amlodipine), en thiazidediuretica (hydrochloorthiazide), ATC-code: C09DX01 valsartan, amlodipine en hydrochloorthiazide.

Imprida HCT combineert drie bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide behoort tot de geneesmiddelenklasse van de thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Imprida HCT werd onderzocht in een dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek bij hypertensieve patiënten. In totaal werden 2.271 patiënten met matige tot ernstige hypertensie (gemiddelde baseline systolische/diastolische bloeddruk was 170/107 mmHg) behandeld met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochloorthiazide 320 mg/25 mg, amlodipine/valsartan 10 mg/320 mg, of hydrochloorthiazide/amlodipine 25 mg/10 mg. Bij aanvang van de studie kregen patiënten lagere doses van hun therapie, die omhoog getitreerd werden tot de volledige behandelingsdosis in week 2.

In week 8 was de gemiddelde reductie in systolische/diastolische bloeddruk 39,7/24,7 mmHg met Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg met valsartan/hydrochloorthiazide, 33,5/21,5 mmHg met amlodipine/valsartan, en 31,5/19,5 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide. De tripelcombinatietherapie was statistisch superieur aan elk van de driedubbele therapieën in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk. De vermindering van de systolische/diastolische bloeddruk met Imprida HCT was 7,6/5,0 mmHg groter dan met valsartan/hydrochloorthiazide, 6,2/3,3 mmHg groter dan met amlodipine/valsartan, en 8,2/5,3 mmHg groter dan met amlodipine/hydrochloorthiazide. Het volledige bloeddrukverlagende effect werd verkregen 2 weken nadat de maximale dosis Imprida HCT werd bereikt. Controle van de bloeddruk (<140/90 mmHg) werd bereikt bij statistisch grotere aantallen patiënten met Imprida HCT (71%) vergeleken met elk van de drie dubbele combinatietherapieën (45-54%) ($p < 0,0001$).

Bij een subgroep van 283 patiënten met nadruk op ambulante bloeddrukcontrole, werden klinisch en statistisch superieure verminderingen van de 24-uurs systolische en diastolische bloeddruk gezien met de tripelcombinatie vergeleken met valsartan/hydrochloorthiazide, valsartan/amlodipine en hydrochloorthiazide/amlodipine.

Amlodipine

De component amlodipine van Imprida HCT remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en verhogingen van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasmaflow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II.

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken.

Hydrochloorthiazide

De plaats van werking van thiazidediuretica is hoofdzakelijk in het distale gekronkelde nierkanaal. Het is aangetoond dat er zich in de renale cortex een receptor met hoge affiniteit bevindt die de belangrijkste bindingsplaats vormt voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in het distale gekronkelde nierkanaal. Het werkingsmechanisme van thiaziden is via remming van de Na⁺Cl⁻ symporter mogelijk door competitie aan te gaan met de Cl⁻ plaats, waarbij de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden. Dit gebeurt direct door het verhogen van de uitscheiding van natrium en chloride tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect, door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met dienengevolge een verhoging van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en urinair kaliumverlies en een verlaging van het serumkalium.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Imprida HCT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide is lineair.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Imprida HCT in normale gezonde volwassenen, worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide bereikt binnen respectievelijk 6-8 uur, 3 uur, en 2 uur. De snelheid en de mate van absorptie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide uit Imprida HCT zijn dezelfde als bij toediening van de individuele doseringsvormen.

Amlodipine

Absorptie: Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Verdeling: Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie: Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Excretie: De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie: Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Verdeling: Het “steady-state” verdelingsvolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, hetgeen erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie: Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabool is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metabool is farmacologisch inactief.

Uitscheiding: Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de feces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasma-klaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Hydrochloorthiazide

Absorptie: Na een orale dosis van hydrochloorthiazide is de absorptie snel (t_{max} ongeveer 2 uur). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosis-proportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie: Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide ongeveer 3 keer meer in erythrocyten dan in plasma.

Biotransformatie: Hydrochloorthiazide wordt overwegend in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

Uitscheiding: Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Systemische blootstelling aan valsartan is lichtelijk verhoogd bij ouderen in vergelijking met jongeren, maar dit blijkt niet van klinisch belang te zijn.

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Gezien de drie componenten even goed verdragen worden door jongere en oudere patiënten, wordt een normale dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Derhalve kunnen patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis de normale startdosering toegediend krijgen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingssnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen; Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, anurie of bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Vanwege de valsartancomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

De bevindingen in verscheidene preklinische veiligheidsstudies uitgevoerd in een aantal diersoorten met amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, valsartan/hydrochloorthiazide, amlodipine/valsartan en amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide (Imprida HCT), duiden niet op systemische of doelorgaan toxiciteit met nadelige gevolgen voor de ontwikkeling van Imprida HCT voor klinisch gebruik in de mens.

Preklinische veiligheidsstudies met een duur tot 13 weken zijn uitgevoerd met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten. De combinatie resulteerde zoals verwacht in een vermindering van de rode bloedcel massa (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet en reticulocyten), verhoging van serumureum, verhoging van serumcreatinine, verhoging van serumkalium, juxtaglomerulaire (JG) hyperplasie in de nier en focale erosies van de kliermaag bij ratten. Deze effecten waren reversibel na een herstelperiode van 4 weken en werden beschouwd als overmatige farmacologische effecten.

De amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide combinatie is niet getest op genotoxiciteit of carcinogeniciteit, omdat er geen bewijs is van een interactie tussen de twee bestanddelen, die lange tijd op de markt zijn. Echter, deze tests zijn apart uitgevoerd met amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide, en hebben geen bewijs opgeleverd van genotoxiciteit of carcinogeniciteit.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatozoa en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Valsartan

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel.

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd ureumwaarde in plasma en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjes). Deze doses bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier, waar de veranderingen tot nefropathie met een verhoogde ureum- en creatiniewaarde leidden.

Tevens werd bij beide diersoorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische werking van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij zijdeaapjes. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele relevantie te hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhulsel

Hypromellose

Macrogol 4000

Talk

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Eén blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten.

PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik:

Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of sterktes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/013-024

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

15.10.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Gele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie “NVR” op de ene zijde en “VEL” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassenen wiens bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide (HCT), toegediend als drie enkelvoudige geneesmiddelen of als een tweevoudige therapie in combinatie met een enkelvoudig geneesmiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Imprida HCT is één tablet per dag, bij voorkeur 's morgens in te nemen.

Voordat patiënten worden overgezet op Imprida HCT, moet hun bloeddruk onder controle zijn met dezelfde dosis van de monocomponenten die op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De dosis van Imprida HCT moet dezelfde zijn als de dosis van de individuele componenten van de combinatie op het ogenblik van de overzetting.

De maximale aanbevolen dosis Imprida HCT is 10 mg/320 mg/25 mg.

Speciale populaties

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent, is Imprida HCT gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie (zie rubriek 4.3) en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Door de valsartancomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan en derhalve is Imprida HCT niet geschikt voor deze groep patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Hartfalen en coronairlijden

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Imprida HCT, in het bijzonder met de maximale dosis, bij patiënten met hartfalen en coronairlijden. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat de beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Imprida HCT bij pediatrische patiënten (in de leeftijd tot 18 jaar) voor de indicatie van essentiële hypertensie.

Wijze van toediening

Imprida HCT kan met of zonder voedsel ingenomen worden. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen met een beetje water, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor andere sulfonamidederivaten, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Matige tot ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.
- Ernstige nierinsufficiëntie ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie en patiënten die dialyse ondergaan.
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, en symptomatische hyperurikemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie, werd waargenomen bij 1,7% van de patiënten behandeld met de hoogste dosis Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) vergeleken met 1,8% van de valsartan/hydrochloorthiazide (320 mg/25 mg) patiënten, 0,4% van de amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) patiënten, en 0,2% van de hydrochloorthiazide/amlodipine (25 mg/10 mg) patiënten in een gecontroleerd onderzoek bij patiënten met matig tot ernstige ongecompliceerde hypertensie.

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Imprida HCT. Imprida HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

Als uitgesproken hypotensie optreedt met Imprida HCT moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale zoutoplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Verandering van de serumelektrolyten

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

In het gecontroleerde onderzoek van Imprida HCT, werden de tegenovergestelde effecten van valsartan 320 mg en hydrochloorthiazide 25 mg op serum kalium grotendeels vereffend bij een groot aantal patiënten. Bij andere patiënten, kan één van de effecten overheersen. Serumelektrolyten dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren.

Serumelektrolyten en kalium dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren, vooral bij patiënten met andere risicofactoren zoals gestoorde nierfunctie, behandeling met andere geneesmiddelen of reeds bestaande verstoring van de elektrolytenbalans.

Valsartan

Het gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen (heparine, enz.) wordt niet aanbevolen. Zonodig moet de kaliumspiegel worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide

De behandeling met Imprida HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Imprida HCT worden stopgezet totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van vooraftbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Imprida HCT moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Gestoorde nierfunctie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Imprida HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten (inclusief kalium), creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, anurie of bij nierdialyse (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing van Imprida HCT is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²).

Nierarteriestenose

Over het gebruik van Imprida HCT bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij een afzonderlijke nier zijn geen gegevens beschikbaar.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van Imprida HCT bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden, terwijl amlodipine uitgebreid via de lever wordt gemetaboliseerd. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximale aanbevolen dosis 80 mg valsartan, en daarom is Imprida HCT niet geschikt voor deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Hartfalen en coronairlijden

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met angiotensin-converting-enzyme (ACE)-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan.

In een langetermijn, placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, vanwege de beperkte gegevens in deze patiëntenpopulaties.

Stenose van de aorta en de mitralisklep, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten met stenose van de aorta of de mitralisklep, of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden begonnen met het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA). Behalve wanneer continue behandeling met AIIRA noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem niet is geactiveerd. Daarom is Imprida HCT niet geschikt voor deze populatie.

Systemische lupus erythematosus

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematosus werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Andere metabole stoornissen

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol, triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn.

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie. Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur, het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen gebruikt worden na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Imprida HCT moet worden gestaakt als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De calciumspiegel in het serum moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bij schildklierfunctie wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Imprida HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot een week na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die eerdere overgevoeligheid voor andere angiotensine II receptor antagonisten getoond hebben. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

Bejaarden (65 jaar en ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd met Imprida HCT. Derhalve wordt in deze rubriek alleen informatie gegeven over interacties met andere geneesmiddelen dan die bekend zijn voor de individuele actieve stoffen.

Desalniettemin is het belangrijk om rekening te houden met de mogelijkheid dat Imprida HCT het bloeddrukverlagende effect van andere antihypertensiva kan versterken.

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan en HCT	Lithium	Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik met ACE-remmers en thiaziden zoals hydrochloorthiazide. Ondanks het ontbreken van ervaring met gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium, wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk blijkt, is voorzichtige controle van de lithiumspiegel in het plasma aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen	Als het noodzakelijk wordt geacht om een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt voor te schrijven in combinatie met valsartan, wordt regelmatige controle van de kaliumplasmaspiegels aangeraden.
Amlodipine	Pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap	Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Amlodipine	<i>CYP3A4 remmers</i> (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.
	<i>CYP3A4 inductoren</i> (anticonvulsiemiddelen [bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [sint-janskruid])	Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i>) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.
	<i>Simvastatine</i>	Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

	<i>Dantroleen(infuus)</i>	Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.
Valsartan en HCT	<i>Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAID's</i>	NSAID's kunnen het antihypertensieve effect verzwakken van zowel angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Bovendien kan het gelijktijdig gebruiken van Imprida HCT en NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van het serumkalium. Daarom wordt monitoring van de nierfunctie in het begin van de behandeling aanbevolen, alsook een adequate hydratatie van de patiënt.
Valsartan	<i>Uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir)</i>	De resultaten van een <i>in-vitro</i> studie met menselijk leverweefsel duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter OATP1B1 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. Gelijktijdige toediening van uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen.
HCT	<i>Alcohol, barbituraten of narcotica</i>	Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische centrale zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.
	<i>Amantadine</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.
	<i>Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden</i>	De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kunnen verminderen.
	<i>Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica) – Metformine</i>	Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn. Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

<i>Bètablokkers en diazoxide</i>	Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.
<i>Ciclosporine</i>	Een gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.
<i>Cytotoxica</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.
<i>Digitalisglycosiden</i>	Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerking die digitalisgeïnduceerde hartritmestoornissen bevordert.
<i>Contrastmiddelen op basis van jodium</i>	In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodium-bevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.
<i>Ionenwisselaarharsen</i>	De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou de kans op interactie echter kunnen verkleinen.
<i>Geneesmiddelen die kaliumspiegels in serum beïnvloeden</i>	Het hypokaliëmische effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden bij gelijktijdige toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G en salicylzuurderivaten of antiaritmica. Als men deze geneesmiddelen moet voorschrijven met de combinatie amlodipine /valsartan /hydrochloorthiazide wordt geadviseerd om de kaliumspiegels in plasma te controleren.
<i>Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden</i>	Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.
<i>Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken</i>	Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die <i>torsades de pointes</i> kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiaritmica en enkele antipsychotica.

<i>Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfapyrazon en allopurinol)</i>	Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecid of sulfapyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.
<i>Methyldopa</i>	Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.
<i>Niet depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van curarederivaten.
<i>Andere antihypertensiva</i>	Thiaziden versterken de antihypertensieve werking van andere antihypertensieve geneesmiddelen (bv. guanethidine, methyldopa, bètablokkers, vasodilatoren, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers, ARB's en Direct Renine Remmers [DRI's]).
<i>Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)</i>	Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.
<i>Vitamine D en calciumzouten</i>	Toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdige gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Geen interactie

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan	<i>Andere</i> (cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide)	Tijdens monotherapie met valsartan werden geen interacties van klinische significantie waargenomen met de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide. Sommige van deze stoffen zouden een interactie kunnen hebben met de hydrochloorthiazide component van Imprida HCT (zie de interacties van HCT).
Amlodipine	<i>Andere</i>	Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amlodipine

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dieronderzoek werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Valsartan

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA) wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA), kan een vergelijkbaar risico bestaan met deze klasse geneesmiddelen. Behalve wanneer een continue AIIRA-behandeling noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap is bewezen. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met AIIRA gedurende het tweede en derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde renale functie, oligohydramnie, vertraging in de botvorming van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt controle van de renale functie en de schedel door middel van echografie aangeraden.

Zuigelingen waarvan de moeders AIIRA hebben gebruikt, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Er is geen ervaring met het gebruik van Imprida HCT bij zwangere vrouwen. Volgens de beschikbare gegevens over de bestanddelen is het gebruik van Imprida HCT niet aanbevolen tijdens het eerste trimester en vormt het een contra-indicatie tijdens de tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik van valsartan en/of amlodipine tijdens de lactatieperiode. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen. Het gebruik van Imprida HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Imprida HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden. Alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven hebben de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of een te vroeg geboren zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken naar vruchtbaarheid met Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de reproductiviteit van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Amlodipine

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer men een voertuig bestuurt of een machine bedient, dient men er rekening mee te houden dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Het hieronder vermelde veiligheidsprofiel van Imprida HCT is gebaseerd op klinisch onderzoek uitgevoerd met Imprida HCT en het bekende veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide.

Informatie met betrekking tot Imprida HCT

De veiligheid van Imprida HCT is onderzocht bij de maximale dosis van 10 mg/320 mg/25 mg in een gecontroleerd kortlopend (8 weken) klinisch onderzoek met 2.271 patiënten, waarvan 582 valsartan kregen in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide. In het algemeen waren de bijwerkingen mild en van korte duur en leidden zelden tot stopzetten van de therapie. In dit actief-gecontroleerd klinisch onderzoek, vormden duizeligheid en hypotensie de meest voorkomende redenen voor het stopzetten van de therapie met Imprida HCT (0,7%).

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek, werden geen significante nieuwe of onverwachte bijwerkingen gezien met de tripeltherapie in vergelijking met de bekende effecten van de monotherapie of dubbeltherapie componenten.

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek waren de veranderingen in laboratoriumparameters met de Imprida HCT combinatie minimaal en consistent met de farmacologische werking van de individuele componenten. De aanwezigheid van valsartan in de tripeltherapie leidde tot een vermindering van het hypokaliëmisches effect van hydrochloorthiazide.

De volgende bijwerkingen, vermeld volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie, betreffen zowel Imprida HCT (amlodipine/valsartan/HCT) als de individuele componenten amlodipine, valsartan en HCT.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem Orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Imprida HCT	Amlodipine	Valsartan	HCT
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen	Agranulocytose, beenmergdepressie	--	--	--	Zeer zelden
	Daling van hemoglobine en hematocriet	--	--	Niet bekend	--
	Hemolytische anemie	--	--	--	Zeer zelden
	Leukopenie	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Neutropenie	--	--	Niet bekend	--
	Trombocytopenie, soms met purpura	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zelden
	Aplastische anemie	--	--	--	Niet bekend
Immuun systeem aandoeningen	Overgevoeligheid	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	Soms	--	--	--
	Hypercalciëmie	Soms	--	--	Zelden
	Hyperglykemie	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Hyperlipidemie	Soms	--	--	--
	Hyperurikemie	Soms	--	--	Vaak
	Hypochloremische alkalose	--	--	--	Zeer zelden
	Hypokaliëmie	Vaak	--	--	Zeer vaak
	Hypomagnesiëmie	--	--	--	Vaak
	Hyponatriëmie	Soms	--	--	Vaak
	Verslechtering van de metabole toestand bij diabetes	--	--	--	Zelden
Psychische stoornissen	Depressie	--	--	--	Zelden
	Insomnia/slaapstoornissen	Soms	Soms	--	Zelden
	Veranderingen van stemming	--	Soms	--	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Afwijkende coördinatie	Soms	--	--	--
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Posturale duizeligheid, inspanningsduizeligheid	Soms	--	--	--
	Smaakstoornissen	Soms	Soms	--	--
	Extrapiramidaal syndroom	--	Niet bekend	--	--
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Hypertonie	--	Zeer zelden	--	--
	Lethargie	Soms	--	--	--
	Paresthesie	Soms	Soms	--	Zelden
	Perifere neuropathie, neuropathie	Soms	Zeer zelden	--	--
	Slaperigheid	Soms	Vaak	--	--
	Syncope	Soms	Soms	--	--
	Tremor	--	Soms	--	--

Oogaandoening-en	Acuut geslotenhoekglaucoom	--	--	--	Niet bekend
	Visusstooris	Soms	Soms	--	Zelden
Evenwichtsor- gaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	--	Soms	--	--
	Vertigo	Soms	--	Soms	--
Hartaandoening- en	Palpitaties	--	Vaak	--	--
	Tachycardie	Soms	--	--	--
	Aritmieën (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Myocardinfarct	--	Zeer zelden	--	--
Bloedvat- aandoeningen	Flushing	--	Vaak	--	--
	Hypotensie	Vaak	Soms	--	--
	Orthostatische hypotensie	Soms	--	--	Vaak
	Flebitis, tromboflebitis	Soms	--	--	--
	Vasculitis	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Hoest	Soms	Zeer zelden	Soms	--
	Dyspneu	Soms	Soms	--	--
	Ademnood, pulmonair oedeem, pneumonitis	--	--	--	Zeer zelden
	Rhinitis	--	Soms	--	--
	Keelirritatie	Soms	--	--	--
Maagdarmstel- selaandoeningen	Abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik	Soms	Vaak	Soms	Zelden
	Slechte adem	Soms	--	--	--
	Gewijzigde stoelgang	--	Soms	--	--
	Constipatie	--	--	--	Zelden
	Verminderde eetlust	--	--	--	Vaak
	Diarree	Soms	Soms	--	Zelden
	Droge mond	Soms	Soms	--	--
	Dyspepsie	Vaak	Soms	--	--
	Gastritis	--	Zeer zelden	--	--
	Gingivale hyperplasie	--	Zeer zelden	--	--
	Nausea	Soms	Vaak	--	Vaak
	Pancreatitis	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Braken	Soms	Soms	--	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Leverenzym verhoging, waaronder verhoging van het serum bilirubine	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Hepatitis	--	Zeer zelden	--	--
	Intrahepatische cholestase, geelzucht	--	Zeer zelden	--	Zelden

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia	--	Soms	--	
	Angio-oedeem	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Cutane lupus erythematosus-achtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus	--	--	--	Zeer zelden
	Erythema multiforme	--	Zeer zelden	--	Niet bekend
	Exantheem	--	Soms	--	--
	Hyperhidrose	Soms	Soms	--	--
	Fotosensitiviteitsreactie*	--	--	--	Zelden
	Pruritus	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Purpura	--	Soms	--	Zelden
	Rash	--	Soms	Niet bekend	Vaak
	Verkleuring van de huid	--	Soms	--	--
	Urticaria en andere vormen van huiduitslag	--	Zeer zelden	--	Vaak
	Necrotiserende vasculitis en toxisch epidermale necrolyse	--	--	--	Zeer zelden
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	--	Soms	--	--
	Rugpijn	Soms	Soms	--	--
	Gewrichtszwelling	Soms	--	--	--
	Spierspasme	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Spierzwakte	Soms	--	--	--
	Myalgie	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Pijn van extremiteiten	Soms	--	--	--
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verhoging van het serumcreatinine	Soms	--	Niet bekend	--
	Mictiestoornis		Soms		
	Nocturie	--	Soms	--	--
	Pollakiurie	Vaak	Soms		
	Nierfunctiestoornis	--	--	--	Niet bekend
	Acuut nierfalen	Soms	--	--	Niet bekend
	Nierfalen en verminderde nierfunctie	--	--	Niet bekend	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Impotentie	Soms	Soms	--	Vaak
	Gynecomastie		Soms	--	--
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Abasie, loopstoornis	Soms	--	--	--
	Asthenie	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Ongemak, malaise	Soms	Soms	--	--
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Soms	--
	Noncardiale pijn op de borst	Soms	Soms	--	--
	Oedeem	Vaak	Vaak	--	--
	Pijn	--	Soms	--	--
	Koorts	--	--	--	Niet bekend

Onderzoeken	Lipiden verhoogd		--		Zeer vaak
	Bloed ureum stikstof verhoogd	Soms	--	--	--
	Bloed urinezuur verhoogd	Soms	--	--	
	Glycosurie				Zelden
	Serum kalium verlaagd	Soms	--	--	--
	Serum kalium verhoogd	--	--	Niet bekend	--
	Gewichtstoename	Soms	Soms	--	--
	Gewichtsverlies	--	Soms	--	--

* Zie rubriek 4.4 Fotosensitiviteit

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring betreffende overdosering met Imprida HCT. Het hoofdsymptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en potentieel verlengde systemische hypotensie, waaronder shock met fatale afloop, zijn gemeld met amlodipine.

Behandeling

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Imprida HCT vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Amlodipine

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond. Het is onwaarschijnlijk dat amlodipine wordt verwijderd door hemodialyse.

Valsartan

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan wordt verwijderd door hemodialyse.

Hydrochloorthiazide

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren. Het is niet bekend in hoeverre hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-antagonisten, enkelvoudig (valsartan), combinaties met dihydropyridinederivaten (amlodipine), en thiazidediuretica (hydrochloorthiazide), ATC-code: C09DX01 valsartan, amlodipine en hydrochloorthiazide.

Imprida HCT combineert drie bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide behoort tot de geneesmiddelenklasse van de thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Imprida HCT werd onderzocht in een dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek bij hypertensieve patiënten. In totaal werden 2.271 patiënten met matige tot ernstige hypertensie (gemiddelde baseline systolische/diastolische bloeddruk was 170/107 mmHg) behandeld met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochloorthiazide 320 mg/25 mg, amlodipine/valsartan 10 mg/320 mg, of hydrochloorthiazide/amlodipine 25 mg/10 mg. Bij aanvang van de studie kregen patiënten lagere doses van hun therapie, die omhoog getitreerd werden tot de volledige behandelingsdosis in week 2.

In week 8 was de gemiddelde reductie in systolische/diastolische bloeddruk 39,7/24,7 mmHg met Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg met valsartan/hydrochloorthiazide, 33,5/21,5 mmHg met amlodipine/valsartan, en 31,5/19,5 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide. De tripelcombinatietherapie was statistisch superieur aan elk van de driedubbele therapieën in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk. De vermindering van de systolische/diastolische bloeddruk met Imprida HCT was 7,6/5,0 mmHg groter dan met valsartan/hydrochloorthiazide, 6,2/3,3 mmHg groter dan met amlodipine/valsartan, en 8,2/5,3 mmHg groter dan met amlodipine/hydrochloorthiazide. Het volledige bloeddrukverlagende effect werd verkregen 2 weken nadat de maximale dosis Imprida HCT werd bereikt. Controle van de bloeddruk (<140/90 mmHg) werd bereikt bij statistisch grotere aantallen patiënten met Imprida HCT (71%) vergeleken met elk van de drie dubbele combinatietherapieën (45-54%) ($p < 0,0001$).

Bij een subgroep van 283 patiënten met nadruk op ambulante bloeddrukcontrole, werden klinisch en statistisch superieure verminderingen van de 24-uurs systolische en diastolische bloeddruk gezien met de tripelcombinatie vergeleken met valsartan/hydrochloorthiazide, valsartan/amlodipine en hydrochloorthiazide/amlodipine.

Amlodipine

De component amlodipine van Imprida HCT remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en verhogingen van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasmaflow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II.

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken.

Hydrochloorthiazide

De plaats van werking van thiazidediuretica is hoofdzakelijk in het distale gekronkelde nierkanaal. Het is aangetoond dat er zich in de renale cortex een receptor met hoge affiniteit bevindt die de belangrijkste bindingsplaats vormt voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in het distale gekronkelde nierkanaal. Het werkingsmechanisme van thiaziden is via remming van de Na⁺Cl⁻ symporter mogelijk door competitie aan te gaan met de Cl⁻ plaats, waarbij de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden. Dit gebeurt direct door het verhogen van de uitscheiding van natrium en chloride tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect, door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met dienengevolge een verhoging van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en urinair kaliumverlies en een verlaging van het serumkalium.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Imprida HCT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide is lineair.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Imprida HCT in normale gezonde volwassenen, worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide bereikt binnen respectievelijk 6-8 uur, 3 uur, en 2 uur. De snelheid en de mate van absorptie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide uit Imprida HCT zijn dezelfde als bij toediening van de individuele doseringsvormen.

Amlodipine

Absorptie: Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Verdeling: Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie: Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Excretie: De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie: Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Verdeling: Het “steady-state” verdelingsvolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, hetgeen erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie: Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabool is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metabool is farmacologisch inactief.

Uitscheiding: Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de feces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasma-klaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Hydrochloorthiazide

Absorptie: Na een orale dosis van hydrochloorthiazide is de absorptie snel (t_{max} ongeveer 2 uur). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosis-proportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie: Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide ongeveer 3 keer meer in erythrocyten dan in plasma.

Biotransformatie: Hydrochloorthiazide wordt overwegend in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

Uitscheiding: Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Systemische blootstelling aan valsartan is lichtelijk verhoogd bij ouderen in vergelijking met jongeren, maar dit blijkt niet van klinisch belang te zijn.

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Gezien de drie componenten even goed verdragen worden door jongere en oudere patiënten, wordt een normale dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Derhalve kunnen patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis de normale startdosering toegediend krijgen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingssnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen; Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, anurie of bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Vanwege de valsartancomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

De bevindingen in verscheidene preklinische veiligheidsstudies uitgevoerd in een aantal diersoorten met amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, valsartan/hydrochloorthiazide, amlodipine/valsartan en amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide (Imprida HCT), duiden niet op systemische of doelorgaan toxiciteit met nadelige gevolgen voor de ontwikkeling van Imprida HCT voor klinisch gebruik in de mens.

Preklinische veiligheidsstudies met een duur tot 13 weken zijn uitgevoerd met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten. De combinatie resulteerde zoals verwacht in een vermindering van de rode bloedcel massa (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet en reticulocyten), verhoging van serumureum, verhoging van serumcreatinine, verhoging van serumkalium, juxtaglomerulaire (JG) hyperplasie in de nier en focale erosies van de kliermaag bij ratten. Deze effecten waren reversibel na een herstelperiode van 4 weken en werden beschouwd als overmatige farmacologische effecten.

De amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide combinatie is niet getest op genotoxiciteit of carcinogeniciteit, omdat er geen bewijs is van een interactie tussen de twee bestanddelen, die lange tijd op de markt zijn. Echter, deze tests zijn apart uitgevoerd met amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide, en hebben geen bewijs opgeleverd van genotoxiciteit of carcinogeniciteit.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatoïden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau genesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Valsartan

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel.

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd ureumwaarde in plasma en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjes). Deze doses bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier, waar de veranderingen tot nefropathie met een verhoogde ureum- en creatiniewaarde leidden.

Tevens werd bij beide diersoorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische werking van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij zijdeaapjes. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele relevantie te hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhulsel

Hypromellose

Macrogol 4000

Talk

Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Eén blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten.

PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik:

Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.

Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of sterktes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/025-036

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

15.10.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan, en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Bruingele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie "NVR" op de ene zijde en "VHL" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassenen wiens bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide (HCT), toegediend als drie enkelvoudige geneesmiddelen of als een tweevoudige therapie in combinatie met een enkelvoudig geneesmiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Imprida HCT is één tablet per dag, bij voorkeur 's morgens in te nemen.

Voordat patiënten worden overgezet op Imprida HCT, moet hun bloeddruk onder controle zijn met dezelfde dosis van de monocomponenten die op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De dosis van Imprida HCT moet dezelfde zijn als de dosis van de individuele componenten van de combinatie op het ogenblik van de overzetting.

De maximale aanbevolen dosis Imprida HCT is 10 mg/320 mg/25 mg.

Speciale populaties

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent, is Imprida HCT gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie (zie rubriek 4.3) en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Door de valsartancomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan en derhalve is Imprida HCT niet geschikt voor deze groep patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Hartfalen en coronairlijden

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Imprida HCT, in het bijzonder met de maximale dosis, bij patiënten met hartfalen en coronairlijden. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat de beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Imprida HCT bij pediatrische patiënten (in de leeftijd tot 18 jaar) voor de indicatie van essentiële hypertensie.

Wijze van toediening

Imprida HCT kan met of zonder voedsel ingenomen worden. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen met een beetje water, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor andere sulfonamidederivaten, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Matige tot ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.
- Ernstige nierinsufficiëntie ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie en patiënten die dialyse ondergaan.
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, en symptomatische hyperurikemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie, werd waargenomen bij 1,7% van de patiënten behandeld met de hoogste dosis Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) vergeleken met 1,8% van de valsartan/hydrochloorthiazide (320 mg/25 mg) patiënten, 0,4% van de amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) patiënten, en 0,2% van de hydrochloorthiazide/amlodipine (25 mg/10 mg) patiënten in een gecontroleerd onderzoek bij patiënten met matig tot ernstige ongecompliceerde hypertensie.

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Imprida HCT. Imprida HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

Als uitgesproken hypotensie optreedt met Imprida HCT moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale zoutoplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Verandering van de serumelektrolyten

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

In het gecontroleerde onderzoek van Imprida HCT, werden de tegenovergestelde effecten van valsartan 320 mg en hydrochloorthiazide 25 mg op serum kalium grotendeels vereffend bij een groot aantal patiënten. Bij andere patiënten, kan één van de effecten overheersen. Serumelektrolyten dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren.

Serumelektrolyten en kalium dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren, vooral bij patiënten met andere risicofactoren zoals gestoorde nierfunctie, behandeling met andere geneesmiddelen of reeds bestaande verstoring van de elektrolytenbalans.

Valsartan

Het gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen (heparine, enz.) wordt niet aanbevolen. Zonodig moet de kaliumspiegel worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide

De behandeling met Imprida HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Imprida HCT worden stopgezet totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Imprida HCT moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Gestoorde nierfunctie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Imprida HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten (inclusief kalium), creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, anurie of bij nierdialyse (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing van Imprida HCT is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²).

Nierarteriestenose

Over het gebruik van Imprida HCT bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij een afzonderlijke nier zijn geen gegevens beschikbaar.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van Imprida HCT bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden, terwijl amlodipine uitgebreid via de lever wordt gemetaboliseerd. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximale aanbevolen dosis 80 mg valsartan, en daarom is Imprida HCT niet geschikt voor deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Hartfalen en coronairlijden

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met angiotensin-converting-enzyme (ACE)-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan.

In een langetermijn, placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, vanwege de beperkte gegevens in deze patiëntenpopulaties.

Stenose van de aorta en de mitralisklep, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten met stenose van de aorta of de mitralisklep, of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden begonnen met het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA). Behalve wanneer continue behandeling met AIIRA noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem niet is geactiveerd. Daarom is Imprida HCT niet geschikt voor deze populatie.

Systemische lupus erythematosus

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematosus werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Andere metabole stoornissen

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol, triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn.

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie. Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur, het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen gebruikt worden na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Imprida HCT moet worden gestaakt als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De calciumspiegel in het serum moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bij schildklierfunctie wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Imprida HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot een week na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die eerdere overgevoeligheid voor andere angiotensine II receptor antagonisten getoond hebben. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

Bejaarden (65 jaar en ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd met Imprida HCT. Derhalve wordt in deze rubriek alleen informatie gegeven over interacties met andere geneesmiddelen dan die bekend zijn voor de individuele actieve stoffen.

Desalniettemin is het belangrijk om rekening te houden met de mogelijkheid dat Imprida HCT het bloeddrukverlagende effect van andere antihypertensiva kan versterken.

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan en HCT	Lithium	Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik met ACE-remmers en thiaziden zoals hydrochloorthiazide. Ondanks het ontbreken van ervaring met gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium, wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk blijkt, is voorzichtige controle van de lithiumspiegel in het plasma aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen	Als het noodzakelijk wordt geacht om een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt voor te schrijven in combinatie met valsartan, wordt regelmatige controle van de kaliumplasma'spiegels aangeraden.
Amlodipine	Pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap	Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Amlodipine	<i>CYP3A4 remmers</i> (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.
	<i>CYP3A4 inductoren</i> (anticonvulsiemiddelen [bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [sint-janskruid])	Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i>) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.
	<i>Simvastatine</i>	Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

	<i>Dantroleen(infuus)</i>	Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.
Valsartan en HCT	<i>Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAID's</i>	NSAID's kunnen het antihypertensieve effect verzwakken van zowel angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Bovendien kan het gelijktijdig gebruiken van Imprida HCT en NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van het serumkalium. Daarom wordt monitoring van de nierfunctie in het begin van de behandeling aanbevolen, alsook een adequate hydratatie van de patiënt.
Valsartan	<i>Uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir)</i>	De resultaten van een <i>in-vitro</i> studie met menselijk leverweefsel duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter OATP1B1 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. Gelijktijdige toediening van uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen.
HCT	<i>Alcohol, barbituraten of narcotica</i>	Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische centrale zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.
	<i>Amantadine</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.
	<i>Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden</i>	De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kunnen verminderen.
	<i>Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica) – Metformine</i>	Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn. Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

<i>Bètablokkers en diazoxide</i>	Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.
<i>Ciclosporine</i>	Een gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.
<i>Cytotoxica</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.
<i>Digitalisglycosiden</i>	Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerking die digitalisgeïnduceerde hartritmestoornissen bevordert.
<i>Contrastmiddelen op basis van jodium</i>	In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodium-bevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.
<i>Ionenwisselaarharsen</i>	De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou de kans op interactie echter kunnen verkleinen.
<i>Geneesmiddelen die kaliumspiegels in serum beïnvloeden</i>	Het hypokaliëmische effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden bij gelijktijdige toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G en salicylzuurderivaten of antiaritmica. Als men deze geneesmiddelen moet voorschrijven met de combinatie amlodipine /valsartan /hydrochloorthiazide wordt geadviseerd om de kaliumspiegels in plasma te controleren.
<i>Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden</i>	Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.
<i>Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken</i>	Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die <i>torsades de pointes</i> kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiaritmica en enkele antipsychotica.

<i>Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol)</i>	Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.
<i>Methyldopa</i>	Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.
<i>Niet depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van curarederivaten.
<i>Andere antihypertensiva</i>	Thiaziden versterken de antihypertensieve werking van andere antihypertensieve geneesmiddelen (bv. guanethidine, methyldopa, bètablokkers, vasodilatoren, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers, ARB's en Direct Renine Remmers [DRI's]).
<i>Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)</i>	Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.
<i>Vitamine D en calciumzouten</i>	Toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdige gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Geen interactie

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan	<i>Andere</i> (cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide)	Tijdens monotherapie met valsartan werden geen interacties van klinische significantie waargenomen met de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide. Sommige van deze stoffen zouden een interactie kunnen hebben met de hydrochloorthiazide component van Imprida HCT (zie de interacties van HCT).
Amlodipine	<i>Andere</i>	Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amlodipine

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dieronderzoek werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Valsartan

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA) wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA), kan een vergelijkbaar risico bestaan met deze klasse geneesmiddelen. Behalve wanneer een continue AIIRA-behandeling noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap is bewezen. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met AIIRA gedurende het tweede en derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde renale functie, oligohydramnie, vertraging in de botvorming van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt controle van de renale functie en de schedel door middel van echografie aangeraden.

Zuigelingen waarvan de moeders AIIRA hebben gebruikt, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Er is geen ervaring met het gebruik van Imprida HCT bij zwangere vrouwen. Volgens de beschikbare gegevens over de bestanddelen is het gebruik van Imprida HCT niet aanbevolen tijdens het eerste trimester en vormt het een contra-indicatie tijdens de tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik van valsartan en/of amlodipine tijdens de lactatieperiode. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen. Het gebruik van Imprida HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Imprida HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden. Alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven hebben de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of een te vroeg geboren zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken naar vruchtbaarheid met Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de reproductiviteit van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Amlodipine

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer men een voertuig bestuurt of een machine bedient, dient men er rekening mee te houden dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Het hieronder vermelde veiligheidsprofiel van Imprida HCT is gebaseerd op klinisch onderzoek uitgevoerd met Imprida HCT en het bekende veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide.

Informatie met betrekking tot Imprida HCT

De veiligheid van Imprida HCT is onderzocht bij de maximale dosis van 10 mg/320 mg/25 mg in een gecontroleerd kortlopend (8 weken) klinisch onderzoek met 2.271 patiënten, waarvan 582 valsartan kregen in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide. In het algemeen waren de bijwerkingen mild en van korte duur en leidden zelden tot stopzetten van de therapie. In dit actief-gecontroleerd klinisch onderzoek, vormden duizeligheid en hypotensie de meest voorkomende redenen voor het stopzetten van de therapie met Imprida HCT (0,7%).

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek, werden geen significante nieuwe of onverwachte bijwerkingen gezien met de tripeltherapie in vergelijking met de bekende effecten van de monotherapie of dubbeltherapie componenten.

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek waren de veranderingen in laboratoriumparameters met de Imprida HCT combinatie minimaal en consistent met de farmacologische werking van de individuele componenten. De aanwezigheid van valsartan in de tripeltherapie leidde tot een vermindering van het hypokaliëmisches effect van hydrochloorthiazide.

De volgende bijwerkingen, vermeld volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie, betreffen zowel Imprida HCT (amlodipine/valsartan/HCT) als de individuele componenten amlodipine, valsartan en HCT.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem Orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Imprida HCT	Amlodipine	Valsartan	HCT
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen	Agranulocytose, beenmergdepressie	--	--	--	Zeer zelden
	Daling van hemoglobine en hematocriet	--	--	Niet bekend	--
	Hemolytische anemie	--	--	--	Zeer zelden
	Leukopenie	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Neutropenie	--	--	Niet bekend	--
	Trombocytopenie, soms met purpura	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zelden
	Aplastische anemie	--	--	--	Niet bekend
Immuun systeem aandoeningen	Overgevoeligheid	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	Soms	--	--	--
	Hypercalciëmie	Soms	--	--	Zelden
	Hyperglykemie	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Hyperlipidemie	Soms	--	--	--
	Hyperurikemie	Soms	--	--	Vaak
	Hypochloremische alkalose	--	--	--	Zeer zelden
	Hypokaliëmie	Vaak	--	--	Zeer vaak
	Hypomagnesiëmie	--	--	--	Vaak
	Hyponatriëmie	Soms	--	--	Vaak
	Verslechtering van de metabole toestand bij diabetes	--	--	--	Zelden
Psychische stoornissen	Depressie	--	--	--	Zelden
	Insomnia/slaapstoornissen	Soms	Soms	--	Zelden
	Veranderingen van stemming	--	Soms	--	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Afwijkende coördinatie	Soms	--	--	--
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Posturale duizeligheid, inspanningsduizeligheid	Soms	--	--	--
	Smaakstoornissen	Soms	Soms	--	--
	Extrapiramidaal syndroom	--	Niet bekend	--	--
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Hypertonie	--	Zeer zelden	--	--
	Lethargie	Soms	--	--	--
	Paresthesie	Soms	Soms	--	Zelden
	Perifere neuropathie, neuropathie	Soms	Zeer zelden	--	--
	Slaperigheid	Soms	Vaak	--	--
	Syncope	Soms	Soms	--	--
	Tremor	--	Soms	--	--

Oogaandoening-en	Acuut geslotenhoekglaucoom	--	--	--	Niet bekend
	Visusstooris	Soms	Soms	--	Zelden
Evenwichtsor- gaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	--	Soms	--	--
	Vertigo	Soms	--	Soms	--
Hartaandoening- en	Palpitaties	--	Vaak	--	--
	Tachycardie	Soms	--	--	--
	Aritmieën (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Myocardinfarct	--	Zeer zelden	--	--
Bloedvat- aandoeningen	Flushing	--	Vaak	--	--
	Hypotensie	Vaak	Soms	--	--
	Orthostatische hypotensie	Soms	--	--	Vaak
	Flebitis, tromboflebitis	Soms	--	--	--
	Vasculitis	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Hoest	Soms	Zeer zelden	Soms	--
	Dyspneu	Soms	Soms	--	--
	Ademnood, pulmonair oedeem, pneumonitis	--	--	--	Zeer zelden
	Rhinitis	--	Soms	--	--
	Keelirritatie	Soms	--	--	--
Maagdarmstel- selaandoeningen	Abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik	Soms	Vaak	Soms	Zelden
	Slechte adem	Soms	--	--	--
	Gewijzigde stoelgang	--	Soms	--	--
	Constipatie	--	--	--	Zelden
	Verminderde eetlust	--	--	--	Vaak
	Diarree	Soms	Soms	--	Zelden
	Droge mond	Soms	Soms	--	--
	Dyspepsie	Vaak	Soms	--	--
	Gastritis	--	Zeer zelden	--	--
	Gingivale hyperplasie	--	Zeer zelden	--	--
	Nausea	Soms	Vaak	--	Vaak
	Pancreatitis	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Braken	Soms	Soms	--	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Leverenzym verhoging, waaronder verhoging van het serum bilirubine	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Hepatitis	--	Zeer zelden	--	--
	Intrahepatische cholestase, geelzucht	--	Zeer zelden	--	Zelden

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia	--	Soms	--	
	Angio-oedeem	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Cutane lupus erythematosus-achtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus	--	--	--	Zeer zelden
	Erythema multiforme	--	Zeer zelden	--	Niet bekend
	Exantheem	--	Soms	--	--
	Hyperhidrose	Soms	Soms	--	--
	Fotosensitiviteitsreactie*	--	--	--	Zelden
	Pruritus	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Purpura	--	Soms	--	Zelden
	Rash	--	Soms	Niet bekend	Vaak
	Verkleuring van de huid	--	Soms	--	--
	Urticaria en andere vormen van huiduitslag	--	Zeer zelden	--	Vaak
	Necrotiserende vasculitis en toxisch epidermale necrolyse	--	--	--	Zeer zelden
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	--	Soms	--	--
	Rugpijn	Soms	Soms	--	--
	Gewrichtszwelling	Soms	--	--	--
	Spierspasme	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Spierzwakte	Soms	--	--	--
	Myalgie	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Pijn van extremiteiten	Soms	--	--	--
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verhoging van het serumcreatinine	Soms	--	Niet bekend	--
	Mictiestoornis		Soms		
	Nocturie	--	Soms	--	--
	Pollakiurie	Vaak	Soms		
	Nierfunctiestoornis	--	--	--	Niet bekend
	Acuut nierfalen	Soms	--	--	Niet bekend
	Nierfalen en verminderde nierfunctie	--	--	Niet bekend	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Impotentie	Soms	Soms	--	Vaak
	Gynecomastie		Soms	--	--
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Abasie, loopstoornis	Soms	--	--	--
	Asthenie	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Ongemak, malaise	Soms	Soms	--	--
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Soms	--
	Noncardiale pijn op de borst	Soms	Soms	--	--
	Oedeem	Vaak	Vaak	--	--
	Pijn	--	Soms	--	--
	Koorts	--	--	--	Niet bekend

Onderzoeken	Lipiden verhoogd		--		Zeer vaak
	Bloed ureum stikstof verhoogd	Soms	--	--	--
	Bloed urinezuur verhoogd	Soms	--	--	
	Glycosurie				Zelden
	Serum kalium verlaagd	Soms	--	--	--
	Serum kalium verhoogd	--	--	Niet bekend	--
	Gewichtstoename	Soms	Soms	--	--
	Gewichtsverlies	--	Soms	--	--

* Zie rubriek 4.4 Fotosensitiviteit

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring betreffende overdosering met Imprida HCT. Het hoofdsymptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en potentieel verlengde systemische hypotensie, waaronder shock met fatale afloop, zijn gemeld met amlodipine.

Behandeling

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Imprida HCT vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Amlodipine

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond. Het is onwaarschijnlijk dat amlodipine wordt verwijderd door hemodialyse.

Valsartan

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan wordt verwijderd door hemodialyse.

Hydrochloorthiazide

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren. Het is niet bekend in hoeverre hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-antagonisten, enkelvoudig (valsartan), combinaties met dihydropyridinederivaten (amlodipine), en thiazidediuretica (hydrochloorthiazide), ATC-code: C09DX01 valsartan, amlodipine en hydrochloorthiazide.

Imprida HCT combineert drie bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide behoort tot de geneesmiddelenklasse van de thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Imprida HCT werd onderzocht in een dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek bij hypertensieve patiënten. In totaal werden 2.271 patiënten met matige tot ernstige hypertensie (gemiddelde baseline systolische/diastolische bloeddruk was 170/107 mmHg) behandeld met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochloorthiazide 320 mg/25 mg, amlodipine/valsartan 10 mg/320 mg, of hydrochloorthiazide/amlodipine 25 mg/10 mg. Bij aanvang van de studie kregen patiënten lagere doses van hun therapie, die omhoog getitreerd werden tot de volledige behandelingsdosis in week 2.

In week 8 was de gemiddelde reductie in systolische/diastolische bloeddruk 39,7/24,7 mmHg met Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg met valsartan/hydrochloorthiazide, 33,5/21,5 mmHg met amlodipine/valsartan, en 31,5/19,5 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide. De tripelcombinatietherapie was statistisch superieur aan elk van de driedubbele therapieën in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk. De vermindering van de systolische/diastolische bloeddruk met Imprida HCT was 7,6/5,0 mmHg groter dan met valsartan/hydrochloorthiazide, 6,2/3,3 mmHg groter dan met amlodipine/valsartan, en 8,2/5,3 mmHg groter dan met amlodipine/hydrochloorthiazide. Het volledige bloeddrukverlagende effect werd verkregen 2 weken nadat de maximale dosis Imprida HCT werd bereikt. Controle van de bloeddruk (<140/90 mmHg) werd bereikt bij statistisch grotere aantallen patiënten met Imprida HCT (71%) vergeleken met elk van de drie dubbele combinatietherapieën (45-54%) ($p < 0,0001$).

Bij een subgroep van 283 patiënten met nadruk op ambulante bloeddrukcontrole, werden klinisch en statistisch superieure verminderingen van de 24-uurs systolische en diastolische bloeddruk gezien met de tripelcombinatie vergeleken met valsartan/hydrochloorthiazide, valsartan/amlodipine en hydrochloorthiazide/amlodipine.

Amlodipine

De component amlodipine van Imprida HCT remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en verhogingen van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasmaflow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II.

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken.

Hydrochloorthiazide

De plaats van werking van thiazidediuretica is hoofdzakelijk in het distale gekronkelde nierkanaal. Het is aangetoond dat er zich in de renale cortex een receptor met hoge affiniteit bevindt die de belangrijkste bindingsplaats vormt voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in het distale gekronkelde nierkanaal. Het werkingsmechanisme van thiaziden is via remming van de Na⁺Cl⁻ symporter mogelijk door competitie aan te gaan met de Cl⁻ plaats, waarbij de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden. Dit gebeurt direct door het verhogen van de uitscheiding van natrium en chloride tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect, door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met dienstegevolge een verhoging van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en urinair kaliumverlies en een verlaging van het serumkalium.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Imprida HCT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide is lineair.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Imprida HCT in normale gezonde volwassenen, worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide bereikt binnen respectievelijk 6-8 uur, 3 uur, en 2 uur. De snelheid en de mate van absorptie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide uit Imprida HCT zijn dezelfde als bij toediening van de individuele doseringsvormen.

Amlodipine

Absorptie: Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Verdeling: Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie: Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Excretie: De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie: Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Verdeling: Het “steady-state” verdelingsvolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, hetgeen erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie: Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabool is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metabool is farmacologisch inactief.

Uitscheiding: Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de feces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasmaclaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Hydrochloorthiazide

Absorptie: Na een orale dosis van hydrochloorthiazide is de absorptie snel (t_{max} ongeveer 2 uur). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosis-proportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie: Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide ongeveer 3 keer meer in erythrocyten dan in plasma.

Biotransformatie: Hydrochloorthiazide wordt overwegend in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

Uitscheiding: Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Systemische blootstelling aan valsartan is lichtelijk verhoogd bij ouderen in vergelijking met jongeren, maar dit blijkt niet van klinisch belang te zijn.

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Gezien de drie componenten even goed verdragen worden door jongere en oudere patiënten, wordt een normale dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Derhalve kunnen patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis de normale startdosering toegediend krijgen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingssnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen; Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, anurie of bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Vanwege de valsartancomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

De bevindingen in verscheidene preklinische veiligheidsstudies uitgevoerd in een aantal diersoorten met amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, valsartan/hydrochloorthiazide, amlodipine/valsartan en amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide (Imprida HCT), duiden niet op systemische of doelorgaan toxiciteit met nadelige gevolgen voor de ontwikkeling van Imprida HCT voor klinisch gebruik in de mens.

Preklinische veiligheidsstudies met een duur tot 13 weken zijn uitgevoerd met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten. De combinatie resulteerde zoals verwacht in een vermindering van de rode bloedcel massa (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet en reticulocyten), verhoging van serumureum, verhoging van serumcreatinine, verhoging van serumkalium, juxtaglomerulaire (JG) hyperplasie in de nier en focale erosies van de kliermaag bij ratten. Deze effecten waren reversibel na een herstelperiode van 4 weken en werden beschouwd als overmatige farmacologische effecten.

De amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide combinatie is niet getest op genotoxiciteit of carcinogeniciteit, omdat er geen bewijs is van een interactie tussen de twee bestanddelen, die lange tijd op de markt zijn. Echter, deze tests zijn apart uitgevoerd met amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide, en hebben geen bewijs opgeleverd van genotoxiciteit of carcinogeniciteit.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatoïden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Valsartan

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel.

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd ureumwaarde in plasma en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjes). Deze doses bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier, waar de veranderingen tot nefropathie met een verhoogde ureum- en creatiniewaarde leidden.

Tevens werd bij beide diersoorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische werking van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij zijdeaapjes. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele relevantie te hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhuulsel

Hypromellose

Macrogol 4000

Talk

IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Eén blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.
Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten.

PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik:
Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of sterktes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/037-048

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

15.10.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Bruingele, ovaalvormige, biconvexe tabletten met schuine rand, met de inscriptie "NVR" op de ene zijde en "VFL" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie als substitutietherapie bij volwassenen wiens bloeddruk voldoende onder controle is gebracht met de combinatie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide (HCT), toegediend als drie enkelvoudige geneesmiddelen of als een tweevoudige therapie in combinatie met een enkelvoudig geneesmiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Imprida HCT is één tablet per dag, bij voorkeur 's morgens in te nemen.

Voordat patiënten worden overgezet op Imprida HCT, moet hun bloeddruk onder controle zijn met dezelfde dosis van de monocomponenten die op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De dosis van Imprida HCT moet dezelfde zijn als de dosis van de individuele componenten van de combinatie op het ogenblik van de overzetting.

De maximale aanbevolen dosis Imprida HCT is 10 mg/320 mg/25 mg.

Speciale populaties

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent, is Imprida HCT gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met anurie (zie rubriek 4.3) en bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Door de valsartancomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximum aanbevolen dosis 80 mg valsartan en derhalve is Imprida HCT niet geschikt voor deze groep patiënten (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Hartfalen en coronairlijden

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Imprida HCT, in het bijzonder met de maximale dosis, bij patiënten met hartfalen en coronairlijden. Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat de beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Imprida HCT bij pediatrische patiënten (in de leeftijd tot 18 jaar) voor de indicatie van essentiële hypertensie.

Wijze van toediening

Imprida HCT kan met of zonder voedsel ingenomen worden. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen met een beetje water, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor andere sulfonamidederivaten, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Matige tot ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose of cholestase.
- Ernstige nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie en patiënten die dialyse ondergaan.
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, en symptomatische hyperurikemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Uitgesproken hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie, werd waargenomen bij 1,7% van de patiënten behandeld met de hoogste dosis Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) vergeleken met 1,8% van de valsartan/hydrochloorthiazide (320 mg/25 mg) patiënten, 0,4% van de amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) patiënten, en 0,2% van de hydrochloorthiazide/amlodipine (25 mg/10 mg) patiënten in een gecontroleerd onderzoek bij patiënten met matig tot ernstige ongecompliceerde hypertensie.

Bij patiënten met een natriumdepletie en/of volumedepletie zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met Imprida HCT. Imprida HCT mag alleen worden gebruikt na correctie van een eventuele vooraf bestaande natrium- en/of volumedepletie.

Als uitgesproken hypotensie optreedt met Imprida HCT moet de patiënt in een achteroverliggende positie worden geplaatst, en indien nodig, een intraveneuze infusie met een normale zoutoplossing worden toegediend. De behandeling kan worden vervolgd wanneer de bloeddruk stabiel geworden is.

Verandering van de serumelektrolyten

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

In het gecontroleerde onderzoek van Imprida HCT, werden de tegenovergestelde effecten van valsartan 320 mg en hydrochloorthiazide 25 mg op serum kalium grotendeels vereffend bij een groot aantal patiënten. Bij andere patiënten, kan één van de effecten overheersen. Serumelektrolyten dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren.

Serumelektrolyten en kalium dienen met geschikte tussenpozen bepaald te worden om een mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans te kunnen detecteren, vooral bij patiënten met andere risicofactoren zoals gestoorde nierfunctie, behandeling met andere geneesmiddelen of reeds bestaande verstoring van de elektrolytenbalans.

Valsartan

Het gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen (heparine, enz.) wordt niet aanbevolen. Zonodig moet de kaliumspiegel worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide

De behandeling met Imprida HCT mag alleen worden gestart na correctie van hypokaliëmie en een gelijktijdig bestaande hypomagnesiëmie. Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hypokaliëmie worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hypokaliëmie verergert. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van thiazidediuretica bij patiënten met aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd kaliumverlies, bijvoorbeeld 'salt losing' nefropathieën en prerenale (cardiogene) nierinsufficiëntie. Als hypokaliëmie ontstaat tijdens de behandeling met hydrochloorthiazide, moet Imprida HCT worden stopgezet totdat de kaliumspiegel weer normaal en stabiel is.

Thiazidediuretica kunnen er voor zorgen dat nieuwe gevallen van hyponatriëmie en hypochloremische alkalose worden geïnduceerd of bespoedigd of dat bestaande hyponatriëmie verergert. Hyponatriëmie met neurologische symptomen (nausea, toenemende desoriëntatie, apathie) werd waargenomen. Een behandeling met hydrochloorthiazide mag alleen worden gestart na correctie van voorafbestaande hyponatriëmie. In het geval dat een ernstige of snelle hyponatriëmie optreedt tijdens de behandeling met Imprida HCT moet de behandeling worden gestopt tot de natriëmie is genormaliseerd.

Alle patiënten die thiazidediuretica krijgen, moeten regelmatig worden gecontroleerd op stoornissen van de elektrolytenbalans, vooral kalium, natrium en magnesium.

Gestoorde nierfunctie

Thiazidediuretica kunnen azotemie veroorzaken bij patiënten met chronische nieraandoeningen. Als Imprida HCT gebruikt wordt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, is regelmatige controle van serumelektrolyten (inclusief kalium), creatinine en serumurinezuur aanbevolen. Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, anurie of bij nierdialyse (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing van Imprida HCT is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Nierarteriostenose

Over het gebruik van Imprida HCT bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriostenose of een stenose bij een afzonderlijke nier zijn geen gegevens beschikbaar.

Niertransplantatie

Tot op heden is er geen ervaring met het veilige gebruik van Imprida HCT bij patiënten die recent een niertransplantatie ondergingen.

Leverinsufficiëntie

Valsartan wordt vooral onveranderd via de gal uitgescheiden, terwijl amlodipine uitgebreid via de lever wordt gemetaboliseerd. Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestasis is de maximale aanbevolen dosis 80 mg valsartan, en daarom is Imprida HCT niet geschikt voor deze patiëntengroep (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Hartfalen en coronairlijden

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd de behandeling met angiotensin-converting-enzyme (ACE)-remmers en angiotensine receptorantagonisten verbonden met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden. Vergelijkbare resultaten zijn gemeld met valsartan.

In een langetermijn, placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met NYHA (New York Heart Association Classification) III en IV hartfalen van niet-ischemische oorsprong, werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem ondanks dat er geen significant verschil was in de incidentie van verslechtering van hartfalen in vergelijking met placebo.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij patiënten met hartfalen en coronair lijden, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, vanwege de beperkte gegevens in deze patiëntenpopulaties.

Stenose van de aorta en de mitralisklep, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met alle andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten met stenose van de aorta of de mitralisklep, of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden begonnen met het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA). Behalve wanneer continue behandeling met AIIRA noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met de angiotensine II-antagonist valsartan omdat hun renine-angiotensinesysteem niet is geactiveerd. Daarom is Imprida HCT niet geschikt voor deze populatie.

Systemische lupus erythematosus

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematosus werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Andere metabole stoornissen

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol, triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn.

Vanwege de hydrochloorthiazidecomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij symptomatische hyperurikemie. Hydrochloorthiazide kan de serumurinezuurspiegel verhogen als gevolg van een verminderde klaring van urinezuur, het kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en het kan bij gevoelige patiënten het ontstaan van jicht induceren en bespoedigen.

Thiaziden verminderen de urinaire excretie van calcium en ze kunnen een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met hypercalciëmie en mag alleen gebruikt worden na correctie van een reeds bestaande hypercalciëmie. Imprida HCT moet worden gestaakt als zich hypercalciëmie ontwikkelt tijdens de behandeling. De calciumspiegel in het serum moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met thiaziden. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijnierschilddrievormigheid wordt getest.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling met Imprida HCT, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Acuut geslotenhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een acute voorbijgaande myopie en een acuut geslotenhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot een week na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut geslotenhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van het hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut geslotenhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

Algemeen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die eerdere overgevoeligheid voor andere angiotensine II receptor antagonisten getoond hebben. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

Bejaarden (65 jaar en ouder)

Voorzichtigheid, inclusief meer frequente monitoring van de bloeddruk, is aanbevolen bij ouderen, met name bij de hoogste dosis Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, omdat beschikbare gegevens met deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd met Imprida HCT. Derhalve wordt in deze rubriek alleen informatie gegeven over interacties met andere geneesmiddelen dan die bekend zijn voor de individuele actieve stoffen.

Desalniettemin is het belangrijk om rekening te houden met de mogelijkheid dat Imprida HCT het bloeddrukverlagende effect van andere antihypertensiva kan versterken.

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan en HCT	Lithium	Omkeerbare stijgingen in de serum lithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik met ACE-remmers en thiaziden zoals hydrochloorthiazide. Ondanks het ontbreken van ervaring met gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium, wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk blijkt, is voorzichtige controle van de lithiumspiegel in het plasma aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Valsartan	Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten en andere stoffen die de kaliumspiegel kunnen verhogen	Als het noodzakelijk wordt geacht om een geneesmiddel dat de kaliumspiegels beïnvloedt voor te schrijven in combinatie met valsartan, wordt regelmatige controle van de kaliumplasma'spiegels aangeraden.
Amlodipine	Pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap	Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Amlodipine	<i>CYP3A4 remmers</i> (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.
	<i>CYP3A4 inductoren</i> (anticonvulsiemiddelen [bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon], rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i> [sint-janskruid])	Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, <i>Hypericum perforatum</i>) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.
	<i>Simvastatine</i>	Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

	<i>Dantroleen(infuus)</i>	Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.
Valsartan en HCT	<i>Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), acetylsalicylzuur (>3 g/dag), en niet-selectieve NSAID's</i>	NSAID's kunnen het antihypertensieve effect verzwakken van zowel angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide wanneer ze gelijktijdig worden toegediend. Bovendien kan het gelijktijdig gebruiken van Imprida HCT en NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van het serumkalium. Daarom wordt monitoring van de nierfunctie in het begin van de behandeling aanbevolen, alsook een adequate hydratatie van de patiënt.
Valsartan	<i>Uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir)</i>	De resultaten van een <i>in-vitro</i> studie met menselijk leverweefsel duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter OATP1B1 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. Gelijktijdige toediening van uptaketransportremmers (rifampicine, ciclosporine) of effluxtransportremmers (ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen.
HCT	<i>Alcohol, barbituraten of narcotica</i>	Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica en stoffen die ook een bloeddrukverlagend effect hebben (bv. door verlaging van de activiteit van het sympathische centrale zenuwstelsel of rechtstreekse vasodilatatie) kan orthostatische hypotensie verergeren.
	<i>Amantadine</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine verhogen.
	<i>Anticholinergica en andere geneesmiddelen die de maagmotiliteit beïnvloeden</i>	De biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazidetype kan door anticholinergica (bv. atropine, biperideen) verhoogd worden, als gevolg van een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging. Omgekeerd wordt er verwacht dat prokinetica, zoals cisapride de biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica kunnen verminderen.
	<i>Antidiabetica (bv. insuline en orale antidiabetica) – Metformine</i>	Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassing van de antidiabetica kan nodig zijn. Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaacidose, veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan hydrochloorthiazide.

<i>Bètablokkers en diazoxide</i>	Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.
<i>Ciclosporine</i>	Een gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.
<i>Cytotoxica</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat) verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.
<i>Digitalisglycosiden</i>	Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan optreden als bijwerking die digitalisgeïnduceerde hartritmestoornissen bevordert.
<i>Contrastmiddelen op basis van jodium</i>	In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van jodium-bevattende producten. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.
<i>Ionenwisselaarharsen</i>	De absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verminderd door cholestyramine of colestipol. Dit zou als resultaat een subtherapeutisch effect van thiazidediuretica kunnen hebben. Het spreiden van de toediening van hydrochloorthiazide en hars zodat hydrochloorthiazide minstens 4 uur voor of 4-6 uur na de toediening van de hars wordt toegediend, zou de kans op interactie echter kunnen verkleinen.
<i>Geneesmiddelen die kaliumspiegels in serum beïnvloeden</i>	Het hypokaliëmische effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden bij gelijktijdige toediening van kaliuretische diuretica, corticosteroïden, laxantia, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine, carbenoxolon, penicilline G en salicylzuurderivaten of antiaritmica. Als men deze geneesmiddelen moet voorschrijven met de combinatie amlodipine /valsartan /hydrochloorthiazide wordt geadviseerd om de kaliumspiegels in plasma te controleren.
<i>Geneesmiddelen die natriumspiegels in het serum beïnvloeden</i>	Het hyponatriëmische effect van diuretica kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, enz. Voorzichtigheid is nodig bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.
<i>Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken</i>	Vanwege het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die <i>torsades de pointes</i> kunnen veroorzaken, vooral bij Klasse Ia- en Klasse III-antiaritmica en enkele antipsychotica.

<i>Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol)</i>	Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.
<i>Methyldopa</i>	Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.
<i>Niet depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)</i>	Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van curarederivaten.
<i>Andere antihypertensiva</i>	Thiaziden versterken de antihypertensieve werking van andere antihypertensieve geneesmiddelen (bv. guanethidine, methyldopa, bètablokkers, vasodilatoren, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers, ARB's en Direct Renine Remmers [DRI's]).
<i>Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)</i>	Hydrochloorthiazide kan de respons op pressoraminen zoals noradrenaline reduceren. De klinische betekenis van dit effect is onzeker en onvoldoende om hun gebruik uit te sluiten.
<i>Vitamine D en calciumzouten</i>	Toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken. Het gelijktijdige gebruik van thiazidediuretica kan hypercalciëmie veroorzaken bij voor hypercalciëmie gepredisponeerde patiënten (bv. hyperparathyreoïdie, maligniteit of vitamine-D-gemedieerde aandoeningen) door de tubulaire reabsorptie van calcium te vergroten.

Geen interactie

Imprida HCT afzonderlijke component	Bekende interacties met de volgende stoffen	Effect van de interactie met andere geneesmiddelen
Valsartan	<i>Andere</i> (cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide)	Tijdens monotherapie met valsartan werden geen interacties van klinische significantie waargenomen met de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide. Sommige van deze stoffen zouden een interactie kunnen hebben met de hydrochloorthiazide component van Imprida HCT (zie de interacties van HCT).
Amlodipine	<i>Andere</i>	Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Amlodipine

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dieronderzoek werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Valsartan

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA) wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische data zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA), kan een vergelijkbaar risico bestaan met deze klasse geneesmiddelen. Behalve wanneer een continue AIIRA-behandeling noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap is bewezen. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA onmiddellijk worden gestopt, en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met AIIRA gedurende het tweede en derde trimester humane foetotoxiciteit (verminderde renale functie, oligohydramnie, vertraging in de botvorming van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Indien blootstelling aan AIIRA heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt controle van de renale functie en de schedel door middel van echografie aangeraden.

Zuigelingen waarvan de moeders AIIRA hebben gebruikt, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Er is geen ervaring met het gebruik van Imprida HCT bij zwangere vrouwen. Volgens de beschikbare gegevens over de bestanddelen is het gebruik van Imprida HCT niet aanbevolen tijdens het eerste trimester en vormt het een contra-indicatie tijdens de tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik van valsartan en/of amlodipine tijdens de lactatieperiode. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in hoge doses veroorzaken sterke diurese en kunnen de melkproductie verminderen. Het gebruik van Imprida HCT tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt, wordt niet aanbevolen. Als Imprida HCT gebruikt wordt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden. Alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven hebben de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of een te vroeg geboren zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische onderzoeken naar vruchtbaarheid met Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de reproductiviteit van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Amlodipine

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer men een voertuig bestuurt of een machine bedient, dient men er rekening mee te houden dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Het hieronder vermelde veiligheidsprofiel van Imprida HCT is gebaseerd op klinisch onderzoek uitgevoerd met Imprida HCT en het bekende veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide.

Informatie met betrekking tot Imprida HCT

De veiligheid van Imprida HCT is onderzocht bij de maximale dosis van 10 mg/320 mg/25 mg in een gecontroleerd kortlopend (8 weken) klinisch onderzoek met 2.271 patiënten, waarvan 582 valsartan kregen in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide. In het algemeen waren de bijwerkingen mild en van korte duur en leidden zelden tot stopzetten van de therapie. In dit actief-gecontroleerd klinisch onderzoek, vormden duizeligheid en hypotensie de meest voorkomende redenen voor het stopzetten van de therapie met Imprida HCT (0,7%).

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek, werden geen significante nieuwe of onverwachte bijwerkingen gezien met de tripeltherapie in vergelijking met de bekende effecten van de monotherapie of dubbeltherapie componenten.

Tijdens het 8-weken-durende gecontroleerd klinisch onderzoek waren de veranderingen in laboratoriumparameters met de Imprida HCT combinatie minimaal en consistent met de farmacologische werking van de individuele componenten. De aanwezigheid van valsartan in de tripeltherapie leidde tot een vermindering van het hypokaliëmisches effect van hydrochloorthiazide.

De volgende bijwerkingen, vermeld volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie, betreffen zowel Imprida HCT (amlodipine/valsartan/HCT) als de individuele componenten amlodipine, valsartan en HCT.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem Orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Imprida HCT	Amlodipine	Valsartan	HCT
Bloed en lymfestelsel-aandoeningen	Agranulocytose, beenmergdepressie	--	--	--	Zeer zelden
	Daling van hemoglobine en hematocriet	--	--	Niet bekend	--
	Hemolytische anemie	--	--	--	Zeer zelden
	Leukopenie	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Neutropenie	--	--	Niet bekend	--
	Trombocytopenie, soms met purpura	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zelden
	Aplastische anemie	--	--	--	Niet bekend
Immuun systeem aandoeningen	Overgevoeligheid	--	Zeer zelden	Niet bekend	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	Soms	--	--	--
	Hypercalciëmie	Soms	--	--	Zelden
	Hyperglykemie	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Hyperlipidemie	Soms	--	--	--
	Hyperurikemie	Soms	--	--	Vaak
	Hypochloremische alkalose	--	--	--	Zeer zelden
	Hypokaliëmie	Vaak	--	--	Zeer vaak
	Hypomagnesiëmie	--	--	--	Vaak
	Hyponatriëmie	Soms	--	--	Vaak
	Verslechtering van de metabole toestand bij diabetes	--	--	--	Zelden
Psychische stoornissen	Depressie	--	--	--	Zelden
	Insomnia/slaapstoornissen	Soms	Soms	--	Zelden
	Veranderingen van stemming	--	Soms	--	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Afwijkende coördinatie	Soms	--	--	--
	Duizeligheid	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Posturale duizeligheid, inspanningsduizeligheid	Soms	--	--	--
	Smaakstoornissen	Soms	Soms	--	--
	Extrapiramidaal syndroom	--	Niet bekend	--	--
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	--	Zelden
	Hypertonie	--	Zeer zelden	--	--
	Lethargie	Soms	--	--	--
	Paresthesie	Soms	Soms	--	Zelden
	Perifere neuropathie, neuropathie	Soms	Zeer zelden	--	--
	Slaperigheid	Soms	Vaak	--	--
	Syncope	Soms	Soms	--	--
	Tremor	--	Soms	--	--

Oogaandoening-en	Acuut geslotenhoekglaucoom	--	--	--	Niet bekend
	Visusstooris	Soms	Soms	--	Zelden
Evenwichtsor- gaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	--	Soms	--	--
	Vertigo	Soms	--	Soms	--
Hartaandoening- en	Palpitaties	--	Vaak	--	--
	Tachycardie	Soms	--	--	--
	Aritmieën (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	--	Zeer zelden	--	Zelden
	Myocardinfarct	--	Zeer zelden	--	--
Bloedvat- aandoeningen	Flushing	--	Vaak	--	--
	Hypotensie	Vaak	Soms	--	--
	Orthostatische hypotensie	Soms	--	--	Vaak
	Flebitis, tromboflebitis	Soms	--	--	--
	Vasculitis	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Hoest	Soms	Zeer zelden	Soms	--
	Dyspneu	Soms	Soms	--	--
	Ademnood, pulmonair oedeem, pneumonitis	--	--	--	Zeer zelden
	Rhinitis	--	Soms	--	--
	Keelirritatie	Soms	--	--	--
Maagdarmstel- selaandoeningen	Abdominaal ongemak, pijn in de bovenbuik	Soms	Vaak	Soms	Zelden
	Slechte adem	Soms	--	--	--
	Gewijzigde stoelgang	--	Soms	--	--
	Constipatie	--	--	--	Zelden
	Verminderde eetlust	--	--	--	Vaak
	Diarree	Soms	Soms	--	Zelden
	Droge mond	Soms	Soms	--	--
	Dyspepsie	Vaak	Soms	--	--
	Gastritis	--	Zeer zelden	--	--
	Gingivale hyperplasie	--	Zeer zelden	--	--
	Nausea	Soms	Vaak	--	Vaak
	Pancreatitis	--	Zeer zelden	--	Zeer zelden
	Braken	Soms	Soms	--	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Leverenzym verhoging, waaronder verhoging van het serumbilirubine	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Hepatitis	--	Zeer zelden	--	--
	Intrahepatische cholestase, geelzucht	--	Zeer zelden	--	Zelden

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia	--	Soms	--	
	Angio-oedeem	--	Zeer zelden	Niet bekend	--
	Cutane lupus erythematosus-achtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematosus	--	--	--	Zeer zelden
	Erythema multiforme	--	Zeer zelden	--	Niet bekend
	Exantheem	--	Soms	--	--
	Hyperhidrose	Soms	Soms	--	--
	Fotosensitiviteitsreactie*	--	--	--	Zelden
	Pruritus	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Purpura	--	Soms	--	Zelden
	Rash	--	Soms	Niet bekend	Vaak
	Verkleuring van de huid	--	Soms	--	--
	Urticaria en andere vormen van huiduitslag	--	Zeer zelden	--	Vaak
	Necrotiserende vasculitis en toxisch epidermale necrolyse	--	--	--	Zeer zelden
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	--	Soms	--	--
	Rugpijn	Soms	Soms	--	--
	Gewrichtszwelling	Soms	--	--	--
	Spierspasme	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Spierzwakte	Soms	--	--	--
	Myalgie	Soms	Soms	Niet bekend	--
	Pijn van extremiteiten	Soms	--	--	--
Nier- en urineweg-aandoeningen	Verhoging van het serumcreatinine	Soms	--	Niet bekend	--
	Mictiestoornis		Soms		
	Nocturie	--	Soms	--	--
	Pollakiurie	Vaak	Soms		
	Nierfunctiestoornis	--	--	--	Niet bekend
	Acuut nierfalen	Soms	--	--	Niet bekend
	Nierfalen en verminderde nierfunctie	--	--	Niet bekend	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Impotentie	Soms	Soms	--	Vaak
	Gynecomastie		Soms	--	--
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Abasie, loopstoornis	Soms	--	--	--
	Asthenie	Soms	Soms	--	Niet bekend
	Ongemak, malaise	Soms	Soms	--	--
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Soms	--
	Noncardiale pijn op de borst	Soms	Soms	--	--
	Oedeem	Vaak	Vaak	--	--
	Pijn	--	Soms	--	--
	Koorts	--	--	--	Niet bekend

Onderzoeken	Lipiden verhoogd		--		Zeer vaak
	Bloed ureum stikstof verhoogd	Soms	--	--	--
	Bloed urinezuur verhoogd	Soms	--	--	
	Glycosurie				Zelden
	Serum kalium verlaagd	Soms	--	--	--
	Serum kalium verhoogd	--	--	Niet bekend	--
	Gewichtstoename	Soms	Soms	--	--
	Gewichtsverlies	--	Soms	--	--

* Zie rubriek 4.4 Fotosensitiviteit

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring betreffende overdosering met Imprida HCT. Het hoofdsymptoom van overdosering met valsartan is mogelijk uitgesproken hypotensie met duizeligheid. Overdosering met amlodipine kan excessieve perifere vasodilatatie als gevolg hebben en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en potentieel verlengde systemische hypotensie, waaronder shock met fatale afloop, zijn gemeld met amlodipine.

Behandeling

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis Imprida HCT vraagt om cardiovasculaire ondersteuning, inclusief herhaalde controle van de cardiale en respiratoire functie, in een verhoogde positie plaatsen van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urine-output. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is om deze te gebruiken. Intraveneus calciumgluconaat kan voordelig zijn om het effect van calciumkanaalblokkering om te keren.

Amlodipine

Als de inname recent is, kan inductie van braken of een maagspoeling worden overwogen. Toediening van geactiveerde kool bij gezonde vrijwilligers onmiddellijk of tot twee uur na inname van amlodipine heeft een significante daling van de amlodipine-absorptie aangetoond. Het is onwaarschijnlijk dat amlodipine wordt verwijderd door hemodialyse.

Valsartan

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan wordt verwijderd door hemodialyse.

Hydrochloorthiazide

Overdosering met hydrochloorthiazide wordt in verband gebracht met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en hypovolemie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of kan hartritmestoornissen die verband houden met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica verergeren. Het is niet bekend in hoeverre hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-antagonisten, enkelvoudig (valsartan), combinaties met dihydropyridinederivaten (amlodipine), en thiazidediuretica (hydrochloorthiazide), ATC-code: C09DX01 valsartan, amlodipine en hydrochloorthiazide.

Imprida HCT combineert drie bloeddrukverlagende componenten met complementaire mechanismen om de bloeddruk onder controle te houden bij patiënten met essentiële hypertensie. amlodipine behoort tot de geneesmiddelenklasse van de calciumantagonisten en valsartan tot de geneesmiddelenklasse van de angiotensine II-antagonisten en hydrochloorthiazide behoort tot de geneesmiddelenklasse van de thiazidediuretica. De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect.

Amlodipine/Valsartan/Hydrochloorthiazide

Imprida HCT werd onderzocht in een dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek bij hypertensieve patiënten. In totaal werden 2.271 patiënten met matige tot ernstige hypertensie (gemiddelde baseline systolische/diastolische bloeddruk was 170/107 mmHg) behandeld met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochloorthiazide 320 mg/25 mg, amlodipine/valsartan 10 mg/320 mg, of hydrochloorthiazide/amlodipine 25 mg/10 mg. Bij aanvang van de studie kregen patiënten lagere doses van hun therapie, die omhoog getitreerd werden tot de volledige behandelingsdosis in week 2.

In week 8 was de gemiddelde reductie in systolische/diastolische bloeddruk 39,7/24,7 mmHg met Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg met valsartan/hydrochloorthiazide, 33,5/21,5 mmHg met amlodipine/valsartan, en 31,5/19,5 mmHg met amlodipine/hydrochloorthiazide. De tripelcombinatietherapie was statistisch superieur aan elk van de driedubbele therapieën in het verlagen van de diastolische en systolische bloeddruk. De vermindering van de systolische/diastolische bloeddruk met Imprida HCT was 7,6/5,0 mmHg groter dan met valsartan/hydrochloorthiazide, 6,2/3,3 mmHg groter dan met amlodipine/valsartan, en 8,2/5,3 mmHg groter dan met amlodipine/hydrochloorthiazide. Het volledige bloeddrukverlagende effect werd verkregen 2 weken nadat de maximale dosis Imprida HCT werd bereikt. Controle van de bloeddruk (<140/90 mmHg) werd bereikt bij statistisch grotere aantallen patiënten met Imprida HCT (71%) vergeleken met elk van de drie dubbele combinatietherapieën (45-54%) ($p < 0,0001$).

Bij een subgroep van 283 patiënten met nadruk op ambulante bloeddrukcontrole, werden klinisch en statistisch superieure verminderingen van de 24-uurs systolische en diastolische bloeddruk gezien met de tripelcombinatie vergeleken met valsartan/hydrochloorthiazide, valsartan/amlodipine en hydrochloorthiazide/amlodipine.

Amlodipine

De component amlodipine van Imprida HCT remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en verhogingen van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasmaflow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT₁ receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II.

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de bloeddrukverlagende werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening wordt de maximale bloeddrukverlaging bij iedere dosis over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken.

Hydrochloorthiazide

De plaats van werking van thiazidediuretica is hoofdzakelijk in het distale gekronkelde nierkanaal. Het is aangetoond dat er zich in de renale cortex een receptor met hoge affiniteit bevindt die de belangrijkste bindingsplaats vormt voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in het distale gekronkelde nierkanaal. Het werkingsmechanisme van thiaziden is via remming van de Na⁺Cl⁻ symporter mogelijk door competitie aan te gaan met de Cl⁻ plaats, waarbij de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden. Dit gebeurt direct door het verhogen van de uitscheiding van natrium en chloride tot een ongeveer gelijke hoeveelheid, en indirect, door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met dienengevolge een verhoging van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en urinair kaliumverlies en een verlaging van het serumkalium.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Imprida HCT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide is lineair.

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Na orale toediening van Imprida HCT in normale gezonde volwassenen, worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide bereikt binnen respectievelijk 6-8 uur, 3 uur, en 2 uur. De snelheid en de mate van absorptie van amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide uit Imprida HCT zijn dezelfde als bij toediening van de individuele doseringsvormen.

Amlodipine

Absorptie: Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Verdeling: Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie: Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.

Excretie: De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

Valsartan

Absorptie: Na orale toediening van uitsluitend valsartan worden de maximale plasmaconcentraties van valsartan binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Wanneer valsartan ingenomen wordt met voedsel, wordt de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan verminderd met ongeveer 40% en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de plasmaconcentratie van valsartan ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en daarom mag valsartan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Verdeling: Het “steady-state” verdelingsvolume van valsartan na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter, hetgeen erop wijst dat valsartan niet extensief wordt gedistribueerd naar weefsels. Valsartan is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie: Valsartan ondergaat geen uitvoerige omzetting aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabool is in lage concentraties vastgesteld in plasma (minder dan 10% van de valsartan AUC). Deze metabool is farmacologisch inactief.

Uitscheiding: Valsartan wordt voornamelijk geëlimineerd als onveranderde stof via de feces (ongeveer 83% van de dosis) en via de urine (ongeveer 13% van de dosis). Na intraveneuze toediening is de plasma-klaring van valsartan ongeveer 2 l/u en bedraagt de renale klaring 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

Hydrochloorthiazide

Absorptie: Na een orale dosis van hydrochloorthiazide is de absorptie snel (t_{max} ongeveer 2 uur). Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosis-proportioneel.

Het effect van voedsel op de absorptie van hydrochloorthiazide, als dit bestaat, is klinisch gezien niet significant. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 70%.

Distributie: Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg. Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide ongeveer 3 keer meer in erythrocyten dan in plasma.

Biotransformatie: Hydrochloorthiazide wordt overwegend in ongewijzigde vorm uitgescheiden.

Uitscheiding: Hydrochloorthiazide wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van 6 tot 15 uur tijdens de eindfase van de eliminatie. Er is geen verandering in de kinetiek van hydrochloorthiazide bij herhaalde toediening en de stapeling is minimaal bij eenmaaldaagse toediening. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaaltje.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen (jonger dan 18 jaar)

Voor deze populatie zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

De tijd om de maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is gelijk bij jonge en oudere patiënten. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen, wat kan leiden tot een toename van het oppervlak onder de curve (AUC) en van de eliminatiehalfwaardetijd. De gemiddelde systemische AUC van valsartan is 70% hoger bij ouderen dan bij jongeren, daarom is voorzichtigheid vereist als de dosis wordt verhoogd.

Systemische blootstelling aan valsartan is lichtelijk verhoogd bij ouderen in vergelijking met jongeren, maar dit blijkt niet van klinisch belang te zijn.

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide is verminderd bij zowel gezonde als hypertensieve oudere proefpersonen vergeleken met jonge gezonde proefpersonen.

Gezien de drie componenten even goed verdragen worden door jongere en oudere patiënten, wordt een normale dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan.

Derhalve kunnen patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis de normale startdosering toegediend krijgen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij verminderde nierfunctie zijn de gemiddelde piekplasmaconcentratie en AUC-waarden van hydrochloorthiazide verhoogd en is de uitscheidingssnelheid in urine verlaagd. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie werd een 3-voudige verhoging van de hydrochloorthiazide-AUC waargenomen. Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie werd een 8-voudige verhoging van de AUC waargenomen; Imprida HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, anurie of bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een mild tot matig chronische leverfunctiestoornis is de blootstelling (gemeten aan de hand van de AUC) aan valsartan gemiddeld tweemaal zo groot als bij gezonde vrijwilligers (gekoppeld aan leeftijd, geslacht en gewicht). Vanwege de valsartancomponent is Imprida HCT gecontra-indiceerd bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

De bevindingen in verscheidene preklinische veiligheidsstudies uitgevoerd in een aantal diersoorten met amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, valsartan/hydrochloorthiazide, amlodipine/valsartan en amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide (Imprida HCT), duiden niet op systemische of doelorgaan toxiciteit met nadelige gevolgen voor de ontwikkeling van Imprida HCT voor klinisch gebruik in de mens.

Preklinische veiligheidsstudies met een duur tot 13 weken zijn uitgevoerd met amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten. De combinatie resulteerde zoals verwacht in een vermindering van de rode bloedcel massa (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet en reticulocyten), verhoging van serumureum, verhoging van serumcreatinine, verhoging van serumkalium, juxtaglomerulaire (JG) hyperplasie in de nier en focale erosies van de kliermaag bij ratten. Deze effecten waren reversibel na een herstelperiode van 4 weken en werden beschouwd als overmatige farmacologische effecten.

De amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide combinatie is niet getest op genotoxiciteit of carcinogeniciteit, omdat er geen bewijs is van een interactie tussen de twee bestanddelen, die lange tijd op de markt zijn. Echter, deze tests zijn apart uitgevoerd met amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide, en hebben geen bewijs opgeleverd van genotoxiciteit of carcinogeniciteit.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatoïden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Valsartan

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel.

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een verlaging van de rode-bloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd ureumwaarde in plasma en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjes). Deze doses bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier, waar de veranderingen tot nefropathie met een verhoogde ureum- en creatiniewaarde leidden.

Tevens werd bij beide diersoorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische werking van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij zijdeaapjes. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele relevantie te hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhulsel

Hypromellose

Macrogol 4000

Talk

IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen. Eén blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 filmomhulde tabletten.
Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten.

PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik:
Verpakkingsgrootten: 56, 98 of 280 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen van 280 tabletten, met 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of sterktes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/049-060

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

15.10.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in Module 1.8.1. van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BLSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
280 filmomhulde tabletten
280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/001	14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/002	28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/003	30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/004	56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/005	90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/006	98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/007	280 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/008	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/570/009	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/570/010	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
70 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/012	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/570/011	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking bestaande uit 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
Multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/012	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/570/011	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
280 filmomhulde tabletten
280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/013	14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/014	28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/015	30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/016	56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/017	90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/018	98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/019	280 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/020	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/570/021	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/570/022	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
70 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/024	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/570/023	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking bestaande uit 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
Multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/024	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/570/023	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
280 filmomhulde tabletten
280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/025	14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/026	28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/027	30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/028	56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/029	90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/030	98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/031	280 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/032	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/570/033	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/570/034	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
70 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/036	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/570/035	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking bestaande uit 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
Multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/036	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/570/035	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
280 filmomhulde tabletten
280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/037	14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/038	28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/039	30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/040	56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/041	90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/042	98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/043	280 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/044	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/570/045	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/570/046	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
70 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/048	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/570/047	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking bestaande uit 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
Multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/048	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/570/047	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
280 filmomhulde tabletten
280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/049	14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/050	28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/051	30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/052	56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/053	90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/054	98 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/055	280 filmomhulde tabletten
EU/1/09/570/056	56 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/570/057	98 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)
EU/1/09/570/058	280 x 1 filmomhulde tablet (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
70 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/060	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/570/059	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) (eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

280 filmomhulde tabletten
Multiverpakking bestaande uit 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
Multiverpakking bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/570/060	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 20 verpakkingen met 14 tabletten)
EU/1/09/570/059	280 filmomhulde tabletten (multiverpakking, 4 verpakkingen met 70 tabletten) eenheidsdosis)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS
Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Imprida HCT tabletten bevatten drie stoffen, amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide. Deze stoffen helpen allemaal een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep van stoffen die “calciumkanaalblokkers” worden genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep van stoffen die “angiotensine II-receptorantagonisten” worden genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een groep stoffen die “thiazidediuretica” wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Als gevolg van deze drie mechanismes, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Imprida HCT wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen bij volwassenen die amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide al gebruiken en die baat kunnen hebben bij het innemen van een tablet die alle drie de stoffen bevat.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent meer dan 3 maanden zwanger. (Imprida HCT wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie Zwangerschap rubriek).
- U bent **allergisch** voor amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, voor van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen voor de behandeling van luchtweg- of urineweginfecties), of voor een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten (deze stoffen kunt u vinden onder punt 6, “Welke stoffen zitten er in dit middel?”). Als u denkt dat u allergisch bent, neem Imprida HCT niet in en raadpleeg uw arts.
- U heeft leverproblemen, beschadiging van de kleine galkanalen in de lever (biliaire cirrose) wat aanleiding geeft tot opstapeling van gal in de lever (cholestase).
- U heeft **ernstige** nierproblemen of u bent dialysepatiënt.

- U kunt niet plassen (anurie).
- Het kalium- of natriumgehalte in uw bloed is te laag ondanks behandeling.
- Het calciumgehalte in uw bloed is te hoog ondanks behandeling.
- U heeft jicht (urinezuurkristallen in de gewrichten).

Als één van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Imprida HCT dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- als u een laag kalium- of magnesiumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals spierslapte, spierspasmen, abnormaal hartritme).
- als u een laag natriumgehalte heeft in uw bloed (met of zonder symptomen zoals vermoeidheid, verwardheid, spiertrekkingen en krampen).
- als u een hoog calciumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals misselijkheid, braken, verstopping (constipatie), maagpijn, veelvuldig urineren, dorst, spierzwakte en trekkingen).
- als u geneesmiddelen of andere stoffen gebruikt die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine. Het kan nodig zijn om regelmatig de hoeveelheid kalium in uw bloed te controleren.
- als u nierproblemen heeft, een nieuwe nier heeft gekregen, of als iemand u verteld heeft dat u lijdt aan een vernauwing van de nierslagader.
- als u leverproblemen heeft.
- als u hartfalen of een aandoening aan de kransslagaders van het hart heeft of heeft gehad, vooral als u de maximum dosis Imprida HCT inneemt (10 mg/320 mg/25 mg).
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta- of mitralisklepstenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).
- als u lijdt aan hyperaldosteronisme. Dit is een ziekte waarbij de bijniere te veel van het hormoon aldosteron produceren. Als dit bij u het geval is, dan wordt het gebruik van Imprida HCT afgeraden.
- als u lijdt aan een ziekte die systemische lupus erythematosus heet (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).
- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u hoge waarden van cholesterol of vetten in uw bloed heeft.
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een allergische reactie heeft gehad bij het gebruik van andere bloeddrukverlagende middelen of diuretica (een soort geneesmiddel dat ook “plaspillen” wordt genoemd), vooral als u lijdt aan allergieën of astma.
- als u ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u duizelig wordt of zich flauw voelt tijdens uw behandeling met Imprida HCT, neem zo snel mogelijk contact op met uw arts.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren tot een week na inname van Imprida HCT. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts.

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Imprida HCT wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

Het gebruik van Imprida HCT bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar wordt afgeraden.

Imprida HCT en ouderen (65 jaar en ouder)

Imprida HCT kan gebruikt worden door personen van 65 jaar en ouder in dezelfde dosering als voor andere volwassenen en op dezelfde wijze als ze reeds de drie geneesmiddelen amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide hebben genomen. Oudere patiënten, vooral bij inname van de hoogste dosis van Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) moeten hun bloeddruk regelmatig laten controleren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imprida HCT nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet veranderen of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit is vooral belangrijk als u één van de hieronder vermelde geneesmiddelen gebruikt:

Niet innemen met:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.

Voorzichtigheid is vereist met:

- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan);
- amantadine (anti-Parkinsontherapie, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen);
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse aandoeningen zoals maag-darmkrampen, blaasspasmen, astma, reisziekte, spierspasmen, de ziekte van Parkinson en als aanvulling op anesthesie);
- anticonvulsiemiddelen en geneesmiddelen de stemming te stabiliseren die gebruikt worden voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornis (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon);
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed);
- simvastatine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om hoge cholesterolspiegels te behandelen);
- ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij transplantatie om te voorkomen dat het orgaan afgestoten wordt of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis);
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide;
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen);
- verapamil, diltiazem (geneesmiddel voor de behandeling van het hart);
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming);
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines);
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol;
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen (bètablokkers, diazoxide);
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica;
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica;
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxemiddelen, amfotericine of penicilline G;
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals adrenaline of noradrenaline;
- geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir, indinavir, nelfinavir);

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol, itraconazol);
- geneesmiddelen die gebruikt worden bij zweren en ontstekingen van de slokdarm (carbenoxolon);
- geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn of ontsteking te verlichten, met name niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers);
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen);
- nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die "vasodilatoren" (vaatverwijders) worden genoemd;
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk, inclusief methyldopa;
- rifampicine (gebruikt onder andere voor de behandeling van tuberculose);
- Sint-Janskruid;
- dantroleen (een infuus voor ernstige abnormaliteiten van de lichaamstemperatuur);
- vitamine D en calciumzouten.

Drink geen alcohol tot u met uw arts heeft overlegd. Alcohol kan een te grote verlaging uw bloeddruk veroorzaken en/of het risico dat u duizelig wordt of zich flauw voelt vergroten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt Imprida HCT innemen met of zonder voedsel. Personen die Imprida HCT innemen mogen geen pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap eten of drinken.

Pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap kunnen in het bloed een verhoging geven van de werkzame stof amlodipine, wat een onvoorspelbare toename van het bloeddrukverlagend effect van Imprida HCT kan geven.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Uw arts zal u normaalgesproken adviseren te stoppen met het gebruik van Imprida HCT voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Imprida HCT. Het gebruik van Imprida HCT wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt wanneer u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Imprida HCT wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, met name als uw baby pasgeboren is, of te vroeg werd geboren.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zoals veel andere geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van hoge bloeddruk, kan dit geneesmiddel u een duizelig gevoel geven. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De gebruikelijke dosering van Imprida HCT is **één tablet** per dag.

- Het wordt aangeraden om de tablet iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, bij voorkeur 's morgens.
- Slik de tablet in zijn geheel in met een glas water.
- U kunt Imprida HCT met of zonder voedsel innemen. Neem Imprida HCT niet in met pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere dosis voorstellen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk te veel Imprida HCT tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis van dit geneesmiddel vergeet in te nemen, neem het dan in zodra u het zich herinnert en neem vervolgens de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u gewoonweg de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten in één keer) om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met uw behandeling met Imprida HCT kan uw ziekte verergeren. Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel tenzij uw arts dat zegt.

Dit geneesmiddel blijven gebruiken, ook als u zich goed voelt

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de symptomen van de aandoening op. Velen voelen zich normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Imprida HCT bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Deze bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt worden gedefinieerd:

zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers

vaak: komt voor bij 1 tot 10 op 100 gebruikers

soms: komt voor bij 1 tot 10 op 1.000 gebruikers

zelden: komt voor bij 1 tot 10 op 10.000 gebruikers

zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers

niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en behoeven onmiddellijk medische zorg:

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u één van de volgende symptomen ervaart:

Vaak

- duizeligheid
- lage bloeddruk (zich flauw voelen, licht gevoel in het hoofd, plotseling verlies van bewustzijn)

Soms

- sterk verminderde urineproductie (verminderde nierfunctie)

Zelden

- spontane bloeding
- onregelmatige hartslag
- leveraandoening

Zeer zelden

- allergische reactie met symptomen zoals huiduitslag, jeuk
- angio-oedeem: zwelling van het gelaat of lippen of tong, ademhalingsmoeilijkheden
- drukkende/hevige pijn in de borst die erger wordt en niet weggaat
- zwakheid, uitputting, koorts en herhaalde infecties
- stijfheid

Andere mogelijke bijwerkingen van Imprida HCT:

Vaak

- buikklachten na een maaltijd
- vermoeidheid
- zwelling
- lage kaliumspiegels in het bloed
- hoofdpijn
- vaak plassen

Soms

- snelle hartslag
- draaierig gevoel
- problemen met zien
- maagklachten
- pijn op de borst
- verhoogd ureumstikstof-, creatinine- en urinezuur gehalte in het bloed
- hoog calcium-, vet- of natriumgehalte in het bloed
- verlaagd kaliumgehalte in het bloed
- slechte adem
- diarree
- droge mond
- misselijkheid
- braken
- buikpijn
- gewichtstoename
- verlies van eetlust
- verandering van smaak
- rugpijn
- gewrichtszwelling
- spierkrampen/-zwakte/-pijn
- pijn in armen of benen
- niet op een normale manier kunnen staan of lopen
- zwakte
- coördinatieproblemen

- duizeligheid bij het opstaan of na inspanning
- gebrek aan energie
- slaapstoornissen
- tinteling of gevoelloosheid
- neuropathie
- slaperigheid
- plotselinge, voorbijgaand bewustzijnsverlies
- lage bloeddruk bij het opstaan
- geen erectie kunnen krijgen of houden
- hoest
- kortademigheid
- keelirritatie
- overmatig zweten
- jeuk
- zwelling, roodheid en pijn langs een bloedvat
- roodheid van de huid
- trillen

Niet bekend

- veranderingen van de bloedtesten van de nierfunctie, verhoging van het kalium in uw bloed, laag gehalte rode bloedcellen.

Bijwerkingen die gemeld zijn met amlodipine of valsartan of hydrochloorthiazide alleen, maar die niet gezien zijn met Imprida HCT of die gezien zijn met een hogere frequentie:

Amlodipine

Vaak

- hartkloppingen
- buikpijn
- misselijkheid
- slaperigheid
- opvliegers

Soms

- oorsuizen
- verandering van de stoelgang
- pijn
- gewichtsverlies
- gewrichtspijn
- trillen
- stemmingswisselingen
- problemen met plassen
- 's nachts plassen
- borstvergroting bij mannen
- loopneus
- haaruitval
- bulten op de huid
- paarse vlekken op de huid
- uitslag
- verkleuring van de huid

Zeer zelden

- laag gehalte van witte bloedcellen en bloedplaatjes
- onregelmatige hartslag
- hartinfarct
- ontsteking van de maagwand of van de alvleesklier, overmatige zwelling van het tandvlees, abnormale leverfunctietesten
- leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine
- allergische reactie met zwelling diep in de huid en problemen met ademen
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid
- huidreactie met roodheid en afschilfering van de huid, blaren op de lippen, ogen of mond
- jeukende huiduitslag
- ontsteking van bloedvaten

Niet bekend

- stijve armen en benen en trillende handen

Valsartan

Niet bekend

- abnormale rode bloedceltest
- laag gehalte van een bepaalde type witte bloedcellen en van bloedplaatjes
- verhoogd kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatininegehalte in het bloed
- abnormale leverfunctietest
- allergische reactie met zwelling diep in de huid en problemen met ademen
- spierpijn
- ernstig verminderde urine-uitscheiding
- jeuk
- huiduitslag
- ontsteking van bloedvaten

Hydrochloorthiazide

Zeer vaak

- laag kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd vetgehalte in het bloed

Vaak

- hoog urinezuurgehalte in het bloed
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- laag natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden

Zelden

- laag gehalte van bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- suiker in de urine
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- onregelmatige hartslag
- buikklachten
- verstopping

- leveraandoeningen die gepaard kunnen gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- paarse vlekken op de huid
- nieraandoeningen

Zeer zelden

- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie, abnormale afbraak van rode bloedcellen in de bloedvaten of elders in het lichaam)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, longoedeem, pneumonitis)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse)

Niet bekend

- zwakte, blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- kortademigheid
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- koorts (pyrexie)

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik Imprida HCT niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat), valsartan en hydrochloorthiazide.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon; watervrij colloïdaal siliciumdioxide; magnesiumstearaat; hypromellose, macrogol 4000, talk, titanium dioxide (E171).

Hoe ziet Imprida HCT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ovale tabletten met “NVR” op de ene zijde en “VCL” op de andere zijde.

Imprida HCT is beschikbaar in verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten, in multiverpakkingen van 280 tabletten (bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten, of 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten), en in ziekenhuisverpakkingen van 56, 98 of 280 tabletten in enkeldosis blisters. Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Imprida HCT tabletten bevatten drie stoffen, amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide. Deze stoffen helpen allemaal een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep van stoffen die “calciumkanaalblokkers” worden genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep van stoffen die “angiotensine II-receptorantagonisten” worden genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een groep stoffen die “thiazidediuretica” wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Als gevolg van deze drie mechanismes, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Imprida HCT wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen bij volwassenen die amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide al gebruiken en die baat kunnen hebben bij het innemen van een tablet die alle drie de stoffen bevat.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent meer dan 3 maanden zwanger. (Imprida HCT wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie Zwangerschap rubriek).
- U bent **allergisch** voor amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, voor van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen voor de behandeling van luchtweg- of urineweginfecties), of voor een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten (deze stoffen kunt u vinden onder punt 6, “Welke stoffen zitten er in dit middel?”). Als u denkt dat u allergisch bent, neem Imprida HCT niet in en raadpleeg uw arts.
- U heeft leverproblemen, beschadiging van de kleine galkanalen in de lever (biliaire cirrose) wat aanleiding geeft tot opstapeling van gal in de lever (cholestase).

- U heeft **ernstige** nierproblemen of u bent dialysepatiënt.
- U kunt niet plassen (anurie).
- Het kalium- of natriumgehalte in uw bloed is te laag ondanks behandeling.
- Het calciumgehalte in uw bloed is te hoog ondanks behandeling.
- U heeft jicht (urinezuurkristallen in de gewrichten).

Als één van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Imprida HCT dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- als u een laag kalium- of magnesiumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals spierslapte, spierspasmen, abnormaal hartritme).
- als u een laag natriumgehalte heeft in uw bloed (met of zonder symptomen zoals vermoeidheid, verwardheid, spiertrekkingen en krampen).
- als u een hoog calciumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals misselijkheid, braken, verstopping (constipatie), maagpijn, veelvuldig urineren, dorst, spierzwakte en trekkingen).
- als u geneesmiddelen of andere stoffen gebruikt die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine. Het kan nodig zijn om regelmatig de hoeveelheid kalium in uw bloed te controleren.
- als u nierproblemen heeft, een nieuwe nier heeft gekregen, of als iemand u verteld heeft dat u lijdt aan een vernauwing van de nierslagader.
- als u leverproblemen heeft.
- als u hartfalen of een aandoening aan de kransslagaders van het hart heeft of heeft gehad, vooral als u de maximum dosis Imprida HCT inneemt (10 mg/320 mg/25 mg).
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta- of mitralisklepstenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).
- als u lijdt aan hyperaldosteronisme. Dit is een ziekte waarbij de bijniere te veel van het hormoon aldosteron produceren. Als dit bij u het geval is, dan wordt het gebruik van Imprida HCT afgeraden.
- als u lijdt aan een ziekte die systemische lupus erythematosus heet (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).
- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u hoge waarden van cholesterol of vetten in uw bloed heeft.
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een allergische reactie heeft gehad bij het gebruik van andere bloeddrukverlagende middelen of diuretica (een soort geneesmiddel dat ook “plaspillen” wordt genoemd), vooral als u lijdt aan allergieën of astma.
- als u ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u duizelig wordt of zich flauw voelt tijdens uw behandeling met Imprida HCT, neem zo snel mogelijk contact op met uw arts.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren tot een week na inname van Imprida HCT. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts.

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Imprida HCT wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

Het gebruik van Imprida HCT bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar wordt afgeraden.

Imprida HCT en ouderen (65 jaar en ouder)

Imprida HCT kan gebruikt worden door personen van 65 jaar en ouder in dezelfde dosering als voor andere volwassenen en op dezelfde wijze als ze reeds de drie geneesmiddelen amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide hebben genomen. Oudere patiënten, vooral bij inname van de hoogste dosis van Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) moeten hun bloeddruk regelmatig laten controleren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imprida HCT nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet veranderen of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit is vooral belangrijk als u één van de hieronder vermelde geneesmiddelen gebruikt:

Niet innemen met:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.

Voorzichtigheid is vereist met:

- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan);
- amantadine (anti-Parkinsontherapie, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen);
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse aandoeningen zoals maag-darmkrampen, blaas spasmen, astma, reisziekte, spierspasmen, de ziekte van Parkinson en als aanvulling op anesthesie);
- anticonvulsiemiddelen en geneesmiddelen de stemming te stabiliseren die gebruikt worden voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornis (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon);
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed);
- simvastatine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om hoge cholesterolspiegels te behandelen);
- ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij transplantatie om te voorkomen dat het orgaan afgestoten wordt of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis);
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide;
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen);
- verapamil, diltiazem (geneesmiddel voor de behandeling van het hart);
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming);
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines);
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol;
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen (bètablokkers, diazoxide);
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica;
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica;
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxemiddelen, amfotericine of penicilline G;
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals adrenaline of noradrenaline;
- geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir, indinavir, nelfinavir);

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol, itraconazol);
- geneesmiddelen die gebruikt worden bij zweren en ontstekingen van de slokdarm (carbenoxolon);
- geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn of ontsteking te verlichten, met name niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers);
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen);
- nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die “vasodilatoren” (vaatverwijders) worden genoemd;
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk, inclusief methyldopa;
- rifampicine (gebruikt onder andere voor de behandeling van tuberculose);
- Sint-Janskruid;
- dantroleen (een infuus voor ernstige abnormaliteiten van de lichaamstemperatuur);
- vitamine D en calciumzouten.

Drink geen alcohol tot u met uw arts heeft overlegd. Alcohol kan een te grote verlaging uw bloeddruk veroorzaken en/of het risico dat u duizelig wordt of zich flauw voelt vergroten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt Imprida HCT innemen met of zonder voedsel. Personen die Imprida HCT innemen mogen geen pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap eten of drinken.

Pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap kunnen in het bloed een verhoging geven van de werkzame stof amlodipine, wat een onvoorspelbare toename van het bloeddrukverlagend effect van Imprida HCT kan geven.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Uw arts zal u normaalgesproken adviseren te stoppen met het gebruik van Imprida HCT voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Imprida HCT. Het gebruik van Imprida HCT wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt wanneer u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Imprida HCT wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, met name als uw baby pasgeboren is, of te vroeg werd geboren.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zoals veel andere geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van hoge bloeddruk, kan dit geneesmiddel u een duizelig gevoel geven. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De gebruikelijke dosering van Imprida HCT is **één tablet** per dag.

- Het wordt aangeraden om de tablet iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, bij voorkeur 's morgens.
- Slik de tablet in zijn geheel in met een glas water.
- U kunt Imprida HCT met of zonder voedsel innemen. Neem Imprida HCT niet in met pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere dosis voorstellen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk te veel Imprida HCT tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis van dit geneesmiddel vergeet in te nemen, neem het dan in zodra u het zich herinnert en neem vervolgens de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u gewoonweg de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten in één keer) om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met uw behandeling met Imprida HCT kan uw ziekte verergeren. Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel tenzij uw arts dat zegt.

Dit geneesmiddel blijven gebruiken, ook als u zich goed voelt

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de symptomen van de aandoening op. Velen voelen zich normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Imprida HCT bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Deze bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt worden gedefinieerd:

zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers

vaak: komt voor bij 1 tot 10 op 100 gebruikers

soms: komt voor bij 1 tot 10 op 1.000 gebruikers

zelden: komt voor bij 1 tot 10 op 10.000 gebruikers

zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers

niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en behoeven onmiddellijk medische zorg:

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u één van de volgende symptomen ervaart:

Vaak

- duizeligheid
- lage bloeddruk (zich flauw voelen, licht gevoel in het hoofd, plotseling verlies van bewustzijn)

Soms

- sterk verminderde urineproductie (verminderde nierfunctie)

Zelden

- spontane bloeding
- onregelmatige hartslag
- leveraandoening

Zeer zelden

- allergische reactie met symptomen zoals huiduitslag, jeuk
- angio-oedeem: zwelling van het gelaat of lippen of tong, ademhalingsmoeilijkheden
- drukkende/hevige pijn in de borst die erger wordt en niet weggaat
- zwakheid, uitputting, koorts en herhaalde infecties
- stijfheid

Andere mogelijke bijwerkingen van Imprida HCT:

Vaak

- buikklachten na een maaltijd
- vermoeidheid
- zwelling
- lage kaliumspiegels in het bloed
- hoofdpijn
- vaak plassen

Soms

- snelle hartslag
- draaierig gevoel
- problemen met zien
- maagklachten
- pijn op de borst
- verhoogd ureumstikstof-, creatinine- en urinezuur gehalte in het bloed
- hoog calcium-, vet- of natriumgehalte in het bloed
- verlaagd kaliumgehalte in het bloed
- slechte adem
- diarree
- droge mond
- misselijkheid
- braken
- buikpijn
- gewichtstoename
- verlies van eetlust
- verandering van smaak
- rugpijn
- gewrichtszwelling
- spierkrampen/-zwakte/-pijn
- pijn in armen of benen
- niet op een normale manier kunnen staan of lopen
- zwakte
- coördinatieproblemen

- duizeligheid bij het opstaan of na inspanning
- gebrek aan energie
- slaapstoornissen
- tinteling of gevoelloosheid
- neuropathie
- slaperigheid
- plotselinge, voorbijgaand bewustzijnsverlies
- lage bloeddruk bij het opstaan
- geen erectie kunnen krijgen of houden
- hoest
- kortademigheid
- keelirritatie
- overmatig zweten
- jeuk
- zwelling, roodheid en pijn langs een bloedvat
- roodheid van de huid
- trillen

Niet bekend

- veranderingen van de bloedtesten van de nierfunctie, verhoging van het kalium in uw bloed, laag gehalte rode bloedcellen.

Bijwerkingen die gemeld zijn met amlodipine of valsartan of hydrochloorthiazide alleen, maar die niet gezien zijn met Imprida HCT of die gezien zijn met een hogere frequentie:

Amlodipine

Vaak

- hartkloppingen
- buikpijn
- misselijkheid
- slaperigheid
- opvliegers

Soms

- oorsuizen
- verandering van de stoelgang
- pijn
- gewichtsverlies
- gewrichtspijn
- trillen
- stemmingswisselingen
- problemen met plassen
- 's nachts plassen
- borstvergroting bij mannen
- loopneus
- haaruitval
- bulten op de huid
- paarse vlekken op de huid
- uitslag
- verkleuring van de huid

Zeer zelden

- laag gehalte van witte bloedcellen en bloedplaatjes
- onregelmatige hartslag
- hartinfarct
- ontsteking van de maagwand of van de alvleesklier, overmatige zwelling van het tandvlees, abnormale leverfunctietesten
- leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine
- allergische reactie met zwelling diep in de huid en problemen met ademen
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid
- huidreactie met roodheid en afschilfering van de huid, blaren op de lippen, ogen of mond
- jeukende huiduitslag
- ontsteking van bloedvaten

Niet bekend

- stijve armen en benen en trillende handen

Valsartan

Niet bekend

- abnormale rode bloedceltest
- laag gehalte van een bepaalde type witte bloedcellen en van bloedplaatjes
- verhoogd kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatininegehalte in het bloed
- abnormale leverfunctietest
- allergische reactie met zwelling diep in de huid en problemen met ademen
- spierpijn
- ernstig verminderde urine-uitscheiding
- jeuk
- huiduitslag
- ontsteking van bloedvaten

Hydrochloorthiazide

Zeer vaak

- laag kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd vetgehalte in het bloed

Vaak

- hoog urinezuurgehalte in het bloed
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- laag natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden

Zelden

- laag gehalte van bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- suiker in de urine
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- onregelmatige hartslag
- buikklachten
- verstopping

- leveraandoeningen die gepaard kunnen gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- paarse vlekken op de huid
- nieraandoeningen

Zeer zelden

- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie, abnormale afbraak van rode bloedcellen in de bloedvaten of elders in het lichaam)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, longoedeem, pneumonitis)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse)

Niet bekend

- zwakte, blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- kortademigheid
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- koorts (pyrexie)

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik Imprida HCT niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat), valsartan en hydrochloorthiazide.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon; watervrij colloïdaal siliciumdioxide; magnesiumstearaat; hypromellose, macrogol 4000, talk, titanium dioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Imprida HCT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ovale tabletten met “NVR” op de ene zijde en “VDL” op de andere zijde.

Imprida HCT is beschikbaar in verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten, in multiverpakkingen van 280 tabletten (bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten, of 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten), en in ziekenhuisverpakkingen van 56, 98 of 280 tabletten in enkeldosis blisters. Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Imprida HCT tabletten bevatten drie stoffen, amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide. Deze stoffen helpen allemaal een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep van stoffen die “calciumkanaalblokkers” worden genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep van stoffen die “angiotensine II-receptorantagonisten” worden genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een groep stoffen die “thiazidediuretica” wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Als gevolg van deze drie mechanismes, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Imprida HCT wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen bij volwassenen die amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide al gebruiken en die baat kunnen hebben bij het innemen van een tablet die alle drie de stoffen bevat.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent meer dan 3 maanden zwanger. (Imprida HCT wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie Zwangerschap rubriek).
- U bent **allergisch** voor amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, voor van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen voor de behandeling van luchtweg- of urineweginfecties), of voor een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten (deze stoffen kunt u vinden onder punt 6, “Welke stoffen zitten er in dit middel?”). Als u denkt dat u allergisch bent, neem Imprida HCT niet in en raadpleeg uw arts.
- U heeft leverproblemen, beschadiging van de kleine galkanalen in de lever (biliaire cirrose) wat aanleiding geeft tot opstapeling van gal in de lever (cholestase).

- U heeft **ernstige** nierproblemen of u bent dialysepatiënt.
- U kunt niet plassen (anurie).
- Het kalium- of natriumgehalte in uw bloed is te laag ondanks behandeling.
- Het calciumgehalte in uw bloed is te hoog ondanks behandeling.
- U heeft jicht (urinezuurkristallen in de gewrichten).

Als één van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Imprida HCT dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- als u een laag kalium- of magnesiumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals spierslapte, spierspasmen, abnormaal hartritme).
- als u een laag natriumgehalte heeft in uw bloed (met of zonder symptomen zoals vermoeidheid, verwardheid, spiertrekkingen en krampen).
- als u een hoog calciumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals misselijkheid, braken, verstopping (constipatie), maagpijn, veelvuldig urineren, dorst, spierzwakte en trekkingen).
- als u geneesmiddelen of andere stoffen gebruikt die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine. Het kan nodig zijn om regelmatig de hoeveelheid kalium in uw bloed te controleren.
- als u nierproblemen heeft, een nieuwe nier heeft gekregen, of als iemand u verteld heeft dat u lijdt aan een vernauwing van de nierslagader.
- als u leverproblemen heeft.
- als u hartfalen of een aandoening aan de kransslagaders van het hart heeft of heeft gehad, vooral als u de maximum dosis Imprida HCT inneemt (10 mg/320 mg/25 mg).
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta- of mitralisklepstenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).
- als u lijdt aan hyperaldosteronisme. Dit is een ziekte waarbij de bijniere te veel van het hormoon aldosteron produceren. Als dit bij u het geval is, dan wordt het gebruik van Imprida HCT afgeraden.
- als u lijdt aan een ziekte die systemische lupus erythematosus heet (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).
- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u hoge waarden van cholesterol of vetten in uw bloed heeft.
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een allergische reactie heeft gehad bij het gebruik van andere bloeddrukverlagende middelen of diuretica (een soort geneesmiddel dat ook “plaspillen” wordt genoemd), vooral als u lijdt aan allergieën of astma.
- als u ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u duizelig wordt of zich flauw voelt tijdens uw behandeling met Imprida HCT, neem zo snel mogelijk contact op met uw arts.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren tot een week na inname van Imprida HCT. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts.

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Imprida HCT wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

Het gebruik van Imprida HCT bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar wordt afgeraden.

Imprida HCT en ouderen (65 jaar en ouder)

Imprida HCT kan gebruikt worden door personen van 65 jaar en ouder in dezelfde dosering als voor andere volwassenen en op dezelfde wijze als ze reeds de drie geneesmiddelen amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide hebben genomen. Oudere patiënten, vooral bij inname van de hoogste dosis van Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) moeten hun bloeddruk regelmatig laten controleren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imprida HCT nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet veranderen of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit is vooral belangrijk als u één van de hieronder vermelde geneesmiddelen gebruikt:

Niet innemen met:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.

Voorzichtigheid is vereist met:

- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan);
- amantadine (anti-Parkinsontherapie, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen);
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse aandoeningen zoals maag-darmkrampen, blaas spasmen, astma, reisziekte, spierspasmen, de ziekte van Parkinson en als aanvulling op anesthesie);
- anticonvulsiemiddelen en geneesmiddelen de stemming te stabiliseren die gebruikt worden voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornis (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon);
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed);
- simvastatine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om hoge cholesterolspiegels te behandelen);
- ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij transplantatie om te voorkomen dat het orgaan afgestoten wordt of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis);
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide;
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen);
- verapamil, diltiazem (geneesmiddel voor de behandeling van het hart);
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming);
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines);
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol;
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen (bètablokkers, diazoxide);
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica;
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica;
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxemiddelen, amfotericine of penicilline G;
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals adrenaline of noradrenaline;
- geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir, indinavir, nelfinavir);

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol, itraconazol);
- geneesmiddelen die gebruikt worden bij zweren en ontstekingen van de slokdarm (carbenoxolon);
- geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn of ontsteking te verlichten, met name niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers);
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen);
- nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die "vasodilatoren" (vaatverwijders) worden genoemd;
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk, inclusief methyldopa;
- rifampicine (gebruikt onder andere voor de behandeling van tuberculose);
- Sint-Janskruid;
- dantroleen (een infuus voor ernstige abnormaliteiten van de lichaamstemperatuur);
- vitamine D en calciumzouten.

Drink geen alcohol tot u met uw arts heeft overlegd. Alcohol kan een te grote verlaging uw bloeddruk veroorzaken en/of het risico dat u duizelig wordt of zich flauw voelt vergroten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt Imprida HCT innemen met of zonder voedsel. Personen die Imprida HCT innemen mogen geen pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap eten of drinken.

Pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap kunnen in het bloed een verhoging geven van de werkzame stof amlodipine, wat een onvoorspelbare toename van het bloeddrukverlagend effect van Imprida HCT kan geven.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Uw arts zal u normaalgesproken adviseren te stoppen met het gebruik van Imprida HCT voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Imprida HCT. Het gebruik van Imprida HCT wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt wanneer u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Imprida HCT wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, met name als uw baby pasgeboren is, of te vroeg werd geboren.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zoals veel andere geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van hoge bloeddruk, kan dit geneesmiddel u een duizelig gevoel geven. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De gebruikelijke dosering van Imprida HCT is **één tablet** per dag.

- Het wordt aangeraden om de tablet iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, bij voorkeur 's morgens.
- Slik de tablet in zijn geheel in met een glas water.
- U kunt Imprida HCT met of zonder voedsel innemen. Neem Imprida HCT niet in met pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere dosis voorstellen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk te veel Imprida HCT tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis van dit geneesmiddel vergeet in te nemen, neem het dan in zodra u het zich herinnert en neem vervolgens de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u gewoonweg de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten in één keer) om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met uw behandeling met Imprida HCT kan uw ziekte verergeren. Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel tenzij uw arts dat zegt.

Dit geneesmiddel blijven gebruiken, ook als u zich goed voelt

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de symptomen van de aandoening op. Velen voelen zich normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Imprida HCT bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Deze bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt worden gedefinieerd:

zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers

vaak: komt voor bij 1 tot 10 op 100 gebruikers

soms: komt voor bij 1 tot 10 op 1.000 gebruikers

zelden: komt voor bij 1 tot 10 op 10.000 gebruikers

zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers

niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en behoeven onmiddellijk medische zorg:

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u één van de volgende symptomen ervaart:

Vaak

- duizeligheid
- lage bloeddruk (zich flauw voelen, licht gevoel in het hoofd, plotseling verlies van bewustzijn)

Soms

- sterk verminderde urineproductie (verminderde nierfunctie)

Zelden

- spontane bloeding
- onregelmatige hartslag
- leveraandoening

Zeer zelden

- allergische reactie met symptomen zoals huiduitslag, jeuk
- angio-oedeem: zwelling van het gelaat of lippen of tong, ademhalingsmoeilijkheden
- drukkende/hevige pijn in de borst die erger wordt en niet weggaat
- zwakheid, uitputting, koorts en herhaalde infecties
- stijfheid

Andere mogelijke bijwerkingen van Imprida HCT:

Vaak

- buikklachten na een maaltijd
- vermoeidheid
- zwelling
- lage kaliumspiegels in het bloed
- hoofdpijn
- vaak plassen

Soms

- snelle hartslag
- draaierig gevoel
- problemen met zien
- maagklachten
- pijn op de borst
- verhoogd ureumstikstof-, creatinine- en urinezuur gehalte in het bloed
- hoog calcium-, vet- of natriumgehalte in het bloed
- verlaagd kaliumgehalte in het bloed
- slechte adem
- diarree
- droge mond
- misselijkheid
- braken
- buikpijn
- gewichtstoename
- verlies van eetlust
- verandering van smaak
- rugpijn
- gewrichtszwelling
- spierkrampen/-zwakte/-pijn
- pijn in armen of benen
- niet op een normale manier kunnen staan of lopen
- zwakte
- coördinatieproblemen

- duizeligheid bij het opstaan of na inspanning
- gebrek aan energie
- slaapstoornissen
- tinteling of gevoelloosheid
- neuropathie
- slaperigheid
- plotselinge, voorbijgaand bewustzijnsverlies
- lage bloeddruk bij het opstaan
- geen erectie kunnen krijgen of houden
- hoest
- kortademigheid
- keelirritatie
- overmatig zweten
- jeuk
- zwelling, roodheid en pijn langs een bloedvat
- roodheid van de huid
- trillen

Niet bekend

- veranderingen van de bloedtesten van de nierfunctie, verhoging van het kalium in uw bloed, laag gehalte rode bloedcellen.

Bijwerkingen die gemeld zijn met amlodipine of valsartan of hydrochloorthiazide alleen, maar die niet gezien zijn met Imprida HCT of die gezien zijn met een hogere frequentie:

Amlodipine

Vaak

- hartkloppingen
- buikpijn
- misselijkheid
- slaperigheid
- opvliegers

Soms

- oorsuizen
- verandering van de stoelgang
- pijn
- gewichtsverlies
- gewrichtspijn
- trillen
- stemmingswisselingen
- problemen met plassen
- 's nachts plassen
- borstvergroting bij mannen
- loopneus
- haaruitval
- bulten op de huid
- paarse vlekken op de huid
- uitslag
- verkleuring van de huid

Zeer zelden

- laag gehalte van witte bloedcellen en bloedplaatjes
- onregelmatige hartslag
- hartinfarct
- ontsteking van de maagwand of van de alvleesklier, overmatige zwelling van het tandvlees, abnormale leverfunctietesten
- leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine
- allergische reactie met zwelling diep in de huid en problemen met ademen
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid
- huidreactie met roodheid en afschilfering van de huid, blaren op de lippen, ogen of mond
- jeukende huiduitslag
- ontsteking van bloedvaten

Niet bekend

- stijve armen en benen en trillende handen

Valsartan

Niet bekend

- abnormale rode bloedceltest
- laag gehalte van een bepaalde type witte bloedcellen en van bloedplaatjes
- verhoogd kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatininegehalte in het bloed
- abnormale leverfunctietest
- allergische reactie met zwelling diep in de huid en problemen met ademen
- spierpijn
- ernstig verminderde urine-uitscheiding
- jeuk
- huiduitslag
- ontsteking van bloedvaten

Hydrochloorthiazide

Zeer vaak

- laag kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd vetgehalte in het bloed

Vaak

- hoog urinezuurgehalte in het bloed
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- laag natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden

Zelden

- laag gehalte van bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- suiker in de urine
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- onregelmatige hartslag
- buikklachten
- verstopping
- leveraandoeningen die gepaard kunnen gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- paarse vlekken op de huid
- nieraandoeningen

Zeer zelden

- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie, abnormale afbraak van rode bloedcellen in de bloedvaten of elders in het lichaam)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, longoedeem, pneumonitis)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse)

Niet bekend

- zwakte, blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- kortademigheid
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- koorts (pyrexie)

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik Imprida HCT niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat), valsartan en hydrochloorthiazide.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon; watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, hypromellose, macrogol 4000, talk, titanium dioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Imprida HCT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale tabletten met “NVR” op de ene zijde en “VEL” op de andere zijde.

Imprida HCT is beschikbaar in verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten, in multiverpakkingen van 280 tabletten (bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten, of 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten), en in ziekenhuisverpakkingen van 56, 98 of 280 tabletten in enkeldosis blisters. Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese
Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Imprida HCT tabletten bevatten drie stoffen, amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide. Deze stoffen helpen allemaal een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep van stoffen die “calciumkanaalblokkers” worden genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep van stoffen die “angiotensine II-receptorantagonisten” worden genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een groep stoffen die “thiazidediuretica” wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Als gevolg van deze drie mechanismes, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Imprida HCT wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen bij volwassenen die amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide al gebruiken en die baat kunnen hebben bij het innemen van een tablet die alle drie de stoffen bevat.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent meer dan 3 maanden zwanger. (Imprida HCT wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie Zwangerschap rubriek).
- U bent **allergisch** voor amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, voor van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen voor de behandeling van luchtweg- of urineweginfecties), of voor een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten (deze stoffen kunt u vinden onder punt 6, “Welke stoffen zitten er in dit middel?”). Als u denkt dat u allergisch bent, neem Imprida HCT niet in en raadpleeg uw arts.
- U heeft leverproblemen, beschadiging van de kleine galkanalen in de lever (biliaire cirrose) wat aanleiding geeft tot opstapeling van gal in de lever (cholestase).

- U heeft **ernstige** nierproblemen of u bent dialysepatiënt.
- U kunt niet plassen (anurie).
- Het kalium- of natriumgehalte in uw bloed is te laag ondanks behandeling.
- Het calciumgehalte in uw bloed is te hoog ondanks behandeling.
- U heeft jicht (urinezuurkristallen in de gewrichten).

Als één van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Imprida HCT dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- als u een laag kalium- of magnesiumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals spierslapte, spierspasmen, abnormaal hartritme).
- als u een laag natriumgehalte heeft in uw bloed (met of zonder symptomen zoals vermoeidheid, verwardheid, spiertrekkingen en krampen).
- als u een hoog calciumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals misselijkheid, braken, verstopping (constipatie), maagpijn, veelvuldig urineren, dorst, spierzwakte en trekkingen).
- als u geneesmiddelen of andere stoffen gebruikt die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine. Het kan nodig zijn om regelmatig de hoeveelheid kalium in uw bloed te controleren.
- als u nierproblemen heeft, een nieuwe nier heeft gekregen, of als iemand u verteld heeft dat u lijdt aan een vernauwing van de nierslagader.
- als u leverproblemen heeft.
- als u hartfalen of een aandoening aan de kransslagaders van het hart heeft of heeft gehad, vooral als u de maximum dosis Imprida HCT inneemt (10 mg/320 mg/25 mg).
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta- of mitralisklepstenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).
- als u lijdt aan hyperaldosteronisme. Dit is een ziekte waarbij de bijniere te veel van het hormoon aldosteron produceren. Als dit bij u het geval is, dan wordt het gebruik van Imprida HCT afgeraden.
- als u lijdt aan een ziekte die systemische lupus erythematosus heet (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).
- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u hoge waarden van cholesterol of vetten in uw bloed heeft.
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een allergische reactie heeft gehad bij het gebruik van andere bloeddrukverlagende middelen of diuretica (een soort geneesmiddel dat ook “plaspillen” wordt genoemd), vooral als u lijdt aan allergieën of astma.
- als u ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u duizelig wordt of zich flauw voelt tijdens uw behandeling met Imprida HCT, neem zo snel mogelijk contact op met uw arts.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren tot een week na inname van Imprida HCT. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts.

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Imprida HCT wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

Het gebruik van Imprida HCT bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar wordt afgeraden.

Imprida HCT en ouderen (65 jaar en ouder)

Imprida HCT kan gebruikt worden door personen van 65 jaar en ouder in dezelfde dosering als voor andere volwassenen en op dezelfde wijze als ze reeds de drie geneesmiddelen amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide hebben genomen. Oudere patiënten, vooral bij inname van de hoogste dosis van Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) moeten hun bloeddruk regelmatig laten controleren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imprida HCT nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet veranderen of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit is vooral belangrijk als u één van de hieronder vermelde geneesmiddelen gebruikt:

Niet innemen met:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.

Voorzichtigheid is vereist met:

- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan);
- amantadine (anti-Parkinsontherapie, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen);
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse aandoeningen zoals maag-darmkrampen, blaas spasmen, astma, reisziekte, spierspasmen, de ziekte van Parkinson en als aanvulling op anesthesie);
- anticonvulsiemiddelen en geneesmiddelen de stemming te stabiliseren die gebruikt worden voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornis (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon);
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed);
- simvastatine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om hoge cholesterolspiegels te behandelen);
- ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij transplantatie om te voorkomen dat het orgaan afgestoten wordt of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis);
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide;
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen);
- verapamil, diltiazem (geneesmiddel voor de behandeling van het hart);
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming);
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines);
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol;
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen (bètablokkers, diazoxide);
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica;
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica;
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxemiddelen, amfotericine of penicilline G;
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals adrenaline of noradrenaline;
- geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir, indinavir, nelfinavir);

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol, itraconazol);
- geneesmiddelen die gebruikt worden bij zweren en ontstekingen van de slokdarm (carbenoxolon);
- geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn of ontsteking te verlichten, met name niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers);
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen);
- nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die "vasodilatoren" (vaatverwijders) worden genoemd;
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk, inclusief methyldopa;
- rifampicine (gebruikt onder andere voor de behandeling van tuberculose);
- Sint-Janskruid;
- dantroleen (een infuus voor ernstige abnormaliteiten van de lichaamstemperatuur);
- vitamine D en calciumzouten.

Drink geen alcohol tot u met uw arts heeft overlegd. Alcohol kan een te grote verlaging uw bloeddruk veroorzaken en/of het risico dat u duizelig wordt of zich flauw voelt vergroten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt Imprida HCT innemen met of zonder voedsel. Personen die Imprida HCT innemen mogen geen pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap eten of drinken.

Pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap kunnen in het bloed een verhoging geven van de werkzame stof amlodipine, wat een onvoorspelbare toename van het bloeddrukverlagend effect van Imprida HCT kan geven.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Uw arts zal u normaalgesproken adviseren te stoppen met het gebruik van Imprida HCT voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Imprida HCT. Het gebruik van Imprida HCT wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt wanneer u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Imprida HCT wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, met name als uw baby pasgeboren is, of te vroeg werd geboren.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zoals veel andere geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van hoge bloeddruk, kan dit geneesmiddel u een duizelig gevoel geven. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De gebruikelijke dosering van Imprida HCT is **één tablet** per dag.

- Het wordt aangeraden om de tablet iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, bij voorkeur 's morgens.
- Slik de tablet in zijn geheel in met een glas water.
- U kunt Imprida HCT met of zonder voedsel innemen. Neem Imprida HCT niet in met pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere dosis voorstellen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk te veel Imprida HCT tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis van dit geneesmiddel vergeet in te nemen, neem het dan in zodra u het zich herinnert en neem vervolgens de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u gewoonweg de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten in één keer) om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met uw behandeling met Imprida HCT kan uw ziekte verergeren. Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel tenzij uw arts dat zegt.

Dit geneesmiddel blijven gebruiken, ook als u zich goed voelt

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de symptomen van de aandoening op. Velen voelen zich normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Imprida HCT bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Deze bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt worden gedefinieerd:

zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers

vaak: komt voor bij 1 tot 10 op 100 gebruikers

soms: komt voor bij 1 tot 10 op 1.000 gebruikers

zelden: komt voor bij 1 tot 10 op 10.000 gebruikers

zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers

niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en behoeven onmiddellijk medische zorg:

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u één van de volgende symptomen ervaart:

Vaak

- duizeligheid
- lage bloeddruk (zich flauw voelen, licht gevoel in het hoofd, plotseling verlies van bewustzijn)

Soms

- sterk verminderde urineproductie (verminderde nierfunctie)

Zelden

- spontane bloeding
- onregelmatige hartslag
- leveraandoening

Zeer zelden

- allergische reactie met symptomen zoals huiduitslag, jeuk
- angio-oedeem: zwelling van het gelaat of lippen of tong, ademhalingsmoeilijkheden
- drukkende/hevige pijn in de borst die erger wordt en niet weggaat
- zwakheid, uitputting, koorts en herhaalde infecties
- stijfheid

Andere mogelijke bijwerkingen van Imprida HCT:

Vaak

- buikklachten na een maaltijd
- vermoeidheid
- zwelling
- lage kaliumspiegels in het bloed
- hoofdpijn
- vaak plassen

Soms

- snelle hartslag
- draaierig gevoel
- problemen met zien
- maagklachten
- pijn op de borst
- verhoogd ureumstikstof-, creatinine- en urinezuur gehalte in het bloed
- hoog calcium-, vet- of natriumgehalte in het bloed
- verlaagd kaliumgehalte in het bloed
- slechte adem
- diarree
- droge mond
- misselijkheid
- braken
- buikpijn
- gewichtstoename
- verlies van eetlust
- verandering van smaak
- rugpijn
- gewrichtszwelling
- spierkrampen/-zwakte/-pijn
- pijn in armen of benen
- niet op een normale manier kunnen staan of lopen
- zwakte
- coördinatieproblemen

- duizeligheid bij het opstaan of na inspanning
- gebrek aan energie
- slaapstoornissen
- tinteling of gevoelloosheid
- neuropathie
- slaperigheid
- plotselinge, voorbijgaand bewustzijnsverlies
- lage bloeddruk bij het opstaan
- geen erectie kunnen krijgen of houden
- hoest
- kortademigheid
- keelirritatie
- overmatig zweten
- jeuk
- zwelling, roodheid en pijn langs een bloedvat
- roodheid van de huid
- trillen

Niet bekend

- veranderingen van de bloedtesten van de nierfunctie, verhoging van het kalium in uw bloed, laag gehalte rode bloedcellen.

Bijwerkingen die gemeld zijn met amlodipine of valsartan of hydrochloorthiazide alleen, maar die niet gezien zijn met Imprida HCT of die gezien zijn met een hogere frequentie:

Amlodipine

Vaak

- hartkloppingen
- buikpijn
- misselijkheid
- slaperigheid
- opvliegers

Soms

- oorsuizen
- verandering van de stoelgang
- pijn
- gewichtsverlies
- gewrichtspijn
- trillen
- stemmingswisselingen
- problemen met plassen
- 's nachts plassen
- borstvergroting bij mannen
- loopneus
- haaruitval
- bulten op de huid
- paarse vlekken op de huid
- uitslag
- verkleuring van de huid

Zeer zelden

- laag gehalte van witte bloedcellen en bloedplaatjes
- onregelmatige hartslag
- hartinfarct
- ontsteking van de maagwand of van de alvleesklier, overmatige zwelling van het tandvlees, abnormale leverfunctietesten
- leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine
- allergische reactie met zwelling diep in de huid en problemen met ademen
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid
- huidreactie met roodheid en afschilfering van de huid, blaren op de lippen, ogen of mond
- jeukende huiduitslag
- ontsteking van bloedvaten

Niet bekend

- stijve armen en benen en trillende handen

Valsartan

Niet bekend

- abnormale rode bloedceltest
- laag gehalte van een bepaalde type witte bloedcellen en van bloedplaatjes
- verhoogd kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatininegehalte in het bloed
- abnormale leverfunctietest
- allergische reactie met zwelling diep in de huid en problemen met ademen
- spierpijn
- ernstig verminderde urine-uitscheiding
- jeuk
- huiduitslag
- ontsteking van bloedvaten

Hydrochloorthiazide

Zeer vaak

- laag kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd vetgehalte in het bloed

Vaak

- hoog urinezuurgehalte in het bloed
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- laag natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden

Zelden

- laag gehalte van bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- suiker in de urine
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- onregelmatige hartslag
- buikklachten
- verstopping
- leveraandoeningen die gepaard kunnen gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- paarze vlekken op de huid
- nieraandoeningen

Zeer zelden

- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie, abnormale afbraak van rode bloedcellen in de bloedvaten of elders in het lichaam)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, longoedeem, pneumonitis)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse)

Niet bekend

- zwakte, blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- kortademigheid
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- koorts (pyrexie)

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik Imprida HCT niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat), valsartan en hydrochloorthiazide.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon; watervrij colloïdaal siliciumdioxide; magnesiumstearaat; hypromellose, macrogol 4000, talk, geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Imprida HCT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn bruingele, ovale tabletten met “NVR” op de ene zijde en “VHL” op de andere zijde.

Imprida HCT is beschikbaar in verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten, in multiverpakkingen van 280 tabletten (bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten, of 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten), en in ziekenhuisverpakkingen van 56, 98 of 280 tabletten in enkeldosis blisters. Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese
Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Imprida HCT tabletten bevatten drie stoffen, amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide. Deze stoffen helpen allemaal een hoge bloeddruk onder controle te houden.

- Amlodipine behoort tot een groep van stoffen die “calciumkanaalblokkers” worden genoemd. Amlodipine verhindert dat calcium kan binnendringen in de wand van de bloedvaten, wat de samentrekking van de bloedvaten tegenhoudt.
- Valsartan behoort tot een groep van stoffen die “angiotensine II-receptorantagonisten” worden genoemd. Angiotensine II wordt aangemaakt door het lichaam en doet de bloedvaten samentrekken, waardoor de bloeddruk stijgt. Valsartan verhindert het effect van angiotensine II.
- Hydrochloorthiazide behoort tot een groep stoffen die “thiazidediuretica” wordt genoemd. Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Als gevolg van deze drie mechanismes, ontspannen de bloedvaten zich en verlaagt de bloeddruk.

Imprida HCT wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen bij volwassenen die amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide al gebruiken en die baat kunnen hebben bij het innemen van een tablet die alle drie de stoffen bevat.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent meer dan 3 maanden zwanger. (Imprida HCT wordt ook niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap – zie Zwangerschap rubriek).
- U bent **allergisch** voor amlodipine, valsartan, hydrochloorthiazide, voor van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen (geneesmiddelen voor de behandeling van luchtweg- of urineweginfecties), of voor een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten (deze stoffen kunt u vinden onder punt 6, “Welke stoffen zitten er in dit middel?”). Als u denkt dat u allergisch bent, neem Imprida HCT niet in en raadpleeg uw arts.
- U heeft leverproblemen, beschadiging van de kleine galkanalen in de lever (biliaire cirrose) wat aanleiding geeft tot opstapeling van gal in de lever (cholestase).

- U heeft **ernstige** nierproblemen of u bent dialysepatiënt.
- U kunt niet plassen (anurie).
- Het kalium- of natriumgehalte in uw bloed is te laag ondanks behandeling.
- Het calciumgehalte in uw bloed is te hoog ondanks behandeling.
- U heeft jicht (urinezuurkristallen in de gewrichten).

Als één van de bovenvermelde waarschuwingen op u van toepassing is, neem Imprida HCT dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- als u een laag kalium- of magnesiumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals spierslapte, spierspasmen, abnormaal hartritme).
- als u een laag natriumgehalte heeft in uw bloed (met of zonder symptomen zoals vermoeidheid, verwardheid, spiertrekkingen en krampen).
- als u een hoog calciumgehalte in uw bloed heeft (met of zonder symptomen zoals misselijkheid, braken, verstopping (constipatie), maagpijn, veelvuldig urineren, dorst, spierzwakte en trekkingen).
- als u geneesmiddelen of andere stoffen gebruikt die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine. Het kan nodig zijn om regelmatig de hoeveelheid kalium in uw bloed te controleren.
- als u nierproblemen heeft, een nieuwe nier heeft gekregen, of als iemand u verteld heeft dat u lijdt aan een vernauwing van de nierslagader.
- als u leverproblemen heeft.
- als u hartfalen of een aandoening aan de kransslagaders van het hart heeft of heeft gehad, vooral als u de maximum dosis Imprida HCT inneemt (10 mg/320 mg/25 mg).
- als uw arts u verteld heeft dat u een vernauwing heeft van uw hartkleppen (“aorta- of mitralisklepstenose”) of dat de dikte van uw hartspier abnormaal is (“obstructieve hypertrofische cardiomyopathie” genoemd).
- als u lijdt aan hyperaldosteronisme. Dit is een ziekte waarbij de bijniere te veel van het hormoon aldosteron produceren. Als dit bij u het geval is, dan wordt het gebruik van Imprida HCT afgeraden.
- als u lijdt aan een ziekte die systemische lupus erythematosus heet (ook wel “lupus” of “SLE” genoemd).
- als u diabetes (hoog suikergehalte in uw bloed) heeft.
- als u hoge waarden van cholesterol of vetten in uw bloed heeft.
- als u huidreacties zoals uitslag krijgt nadat u in de zon bent geweest.
- als u een allergische reactie heeft gehad bij het gebruik van andere bloeddrukverlagende middelen of diuretica (een soort geneesmiddel dat ook “plaspillen” wordt genoemd), vooral als u lijdt aan allergieën of astma.
- als u ziek bent geweest (overgeven of diarree).
- als u duizelig wordt of zich flauw voelt tijdens uw behandeling met Imprida HCT, neem zo snel mogelijk contact op met uw arts.
- als u een vermindering van uw gezichtsvermogen of oogpijn ervaart. Dit kunnen symptomen zijn van een verhoging van uw oogdruk en kan voorkomen binnen uren tot een week na inname van Imprida HCT. Dit kan tot blijvende vermindering van het gezichtsvermogen leiden, indien niet behandeld.

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts.

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Imprida HCT wordt niet aanbevolen vroeg tijdens de zwangerschap en moet niet ingenomen worden als u meer dan 3 maanden zwanger bent omdat het ernstige schade kan veroorzaken bij uw baby als u het in die periode gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

Het gebruik van Imprida HCT bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar wordt afgeraden.

Imprida HCT en ouderen (65 jaar en ouder)

Imprida HCT kan gebruikt worden door personen van 65 jaar en ouder in dezelfde dosering als voor andere volwassenen en op dezelfde wijze als ze reeds de drie geneesmiddelen amlodipine, valsartan en hydrochloorthiazide hebben genomen. Oudere patiënten, vooral bij inname van de hoogste dosis van Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) moeten hun bloeddruk regelmatig laten controleren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imprida HCT nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet veranderen of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen. In sommige gevallen kan het zijn dat u moet stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit is vooral belangrijk als u één van de hieronder vermelde geneesmiddelen gebruikt:

Niet innemen met:

- lithium (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om sommige typen depressie te behandelen);
- geneesmiddelen of andere stoffen die het kaliumgehalte in uw bloed verhogen, waaronder kaliumsupplementen of zoutvervangingsmiddelen die kalium bevatten, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.

Voorzichtigheid is vereist met:

- alcohol, slaappillen en anesthetica (geneesmiddelen die ervoor zorgen dat patiënten geopereerd kunnen worden en andere procedures kunnen ondergaan);
- amantadine (anti-Parkinsontherapie, ook gebruikt voor de behandeling of de preventie van bepaalde aandoeningen veroorzaakt door virussen);
- anticholinergica (geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van diverse aandoeningen zoals maag-darmkrampen, blaas spasmen, astma, reisziekte, spierspasmen, de ziekte van Parkinson en als aanvulling op anesthesie);
- anticonvulsiemiddelen en geneesmiddelen de stemming te stabiliseren die gebruikt worden voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornis (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon);
- cholestyramine, colestipol of andere harsen (stoffen die voornamelijk gebruikt worden voor de behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed);
- simvastatine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om hoge cholesterolspiegels te behandelen);
- ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij transplantatie om te voorkomen dat het orgaan afgestoten wordt of bij andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis);
- cytotoxische geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker), zoals methotrexaat of cyclofosfamide;
- digoxine of andere digitalisglycosiden (geneesmiddelen gebruikt om hartaandoeningen te behandelen);
- verapamil, diltiazem (geneesmiddel voor de behandeling van het hart);
- jodiumhoudende contraststoffen (middelen gebruikt bij onderzoeken met beeldvorming);
- geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen zoals metformine of insulines);
- geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol;
- geneesmiddelen die het bloedsuikergehalte kunnen verhogen (bètablokkers, diazoxide);
- geneesmiddelen die “*torsades de pointes*” (onregelmatige hartslag) kunnen veroorzaken zoals antiaritmica (geneesmiddelen gebruikt om hartproblemen te behandelen) en sommige antipsychotica;
- geneesmiddelen die het natriumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica;
- geneesmiddelen die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verminderen, zoals diuretica (plaspillen), corticosteroïden, laxemiddelen, amfotericine of penicilline G;
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verhogen zoals adrenaline of noradrenaline;
- geneesmiddelen gebruikt voor HIV/AIDS (bv. ritonavir, indinavir, nelfinavir);

- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (bv. ketoconazol, itraconazol);
- geneesmiddelen die gebruikt worden bij zweren en ontstekingen van de slokdarm (carbenoxolon);
- geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn of ontsteking te verlichten, met name niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (Cox-2-remmers);
- spierrelaxantia (geneesmiddelen die gebruikt worden tijdens operaties om de spieren te ontspannen);
- nitroglycerine en andere nitraten, of andere stoffen die "vasodilatoren" (vaatverwijders) worden genoemd;
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk, inclusief methyldopa;
- rifampicine (gebruikt onder andere voor de behandeling van tuberculose);
- Sint-Janskruid;
- dantroleen (een infuus voor ernstige abnormaliteiten van de lichaamstemperatuur);
- vitamine D en calciumzouten.

Drink geen alcohol tot u met uw arts heeft overlegd. Alcohol kan een te grote verlaging uw bloeddruk veroorzaken en/of het risico dat u duizelig wordt of zich flauw voelt vergroten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt Imprida HCT innemen met of zonder voedsel. Personen die Imprida HCT innemen mogen geen pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap eten of drinken.

Pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap kunnen in het bloed een verhoging geven van de werkzame stof amlodipine, wat een onvoorspelbare toename van het bloeddrukverlagend effect van Imprida HCT kan geven.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zou kunnen worden). Uw arts zal u normaalgesproken adviseren te stoppen met het gebruik van Imprida HCT voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Imprida HCT. Het gebruik van Imprida HCT wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt wanneer u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Imprida HCT wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, met name als uw baby pasgeboren is, of te vroeg werd geboren.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zoals veel andere geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van hoge bloeddruk, kan dit geneesmiddel u een duizelig gevoel geven. Rijd niet of gebruik geen gereedschap of machines als u dit symptoom ervaart.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit zal u de beste resultaten opleveren en vermindert het risico op bijwerkingen.

De gebruikelijke dosering van Imprida HCT is **één tablet** per dag.

- Het wordt aangeraden om de tablet iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, bij voorkeur 's morgens.
- Slik de tablet in zijn geheel in met een glas water.
- U kunt Imprida HCT met of zonder voedsel innemen. Neem Imprida HCT niet in met pompelmoes/grapefruit en pompelmoessap/grapefruitsap.

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling, kan uw arts u een hogere of een lagere dosis voorstellen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk te veel Imprida HCT tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis van dit geneesmiddel vergeet in te nemen, neem het dan in zodra u het zich herinnert en neem vervolgens de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis dient u gewoonweg de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten in één keer) om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met uw behandeling met Imprida HCT kan uw ziekte verergeren. Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel tenzij uw arts dat zegt.

Dit geneesmiddel blijven gebruiken, ook als u zich goed voelt

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak niet de symptomen van de aandoening op. Velen voelen zich normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Imprida HCT bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Deze bijwerkingen kunnen optreden met bepaalde frequenties, die als volgt worden gedefinieerd:

zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers

vaak: komt voor bij 1 tot 10 op 100 gebruikers

soms: komt voor bij 1 tot 10 op 1.000 gebruikers

zelden: komt voor bij 1 tot 10 op 10.000 gebruikers

zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers

niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en behoeven onmiddellijk medische zorg:

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u één van de volgende symptomen ervaart:

Vaak

- duizeligheid
- lage bloeddruk (zich flauw voelen, licht gevoel in het hoofd, plotseling verlies van bewustzijn)

Soms

- sterk verminderde urineproductie (verminderde nierfunctie)

Zelden

- spontane bloeding
- onregelmatige hartslag
- leveraandoening

Zeer zelden

- allergische reactie met symptomen zoals huiduitslag, jeuk
- angio-oedeem: zwelling van het gelaat of lippen of tong, ademhalingsmoeilijkheden
- drukkende/hevige pijn in de borst die erger wordt en niet weggaat
- zwakheid, uitputting, koorts en herhaalde infecties
- stijfheid

Andere mogelijke bijwerkingen van Imprida HCT:

Vaak

- buikklachten na een maaltijd
- vermoeidheid
- zwelling
- lage kaliumspiegels in het bloed
- hoofdpijn
- vaak plassen

Soms

- snelle hartslag
- draaierig gevoel
- problemen met zien
- maagklachten
- pijn op de borst
- verhoogd ureumstikstof-, creatinine- en urinezuur gehalte in het bloed
- hoog calcium-, vet- of natriumgehalte in het bloed
- verlaagd kaliumgehalte in het bloed
- slechte adem
- diarree
- droge mond
- misselijkheid
- braken
- buikpijn
- gewichtstoename
- verlies van eetlust
- verandering van smaak
- rugpijn
- gewrichtszwelling
- spierkrampen/-zwakte/-pijn
- pijn in armen of benen
- niet op een normale manier kunnen staan of lopen
- zwakte
- coördinatieproblemen

- duizeligheid bij het opstaan of na inspanning
- gebrek aan energie
- slaapstoornissen
- tinteling of gevoelloosheid
- neuropathie
- slaperigheid
- plotselinge, voorbijgaand bewustzijnsverlies
- lage bloeddruk bij het opstaan
- geen erectie kunnen krijgen of houden
- hoest
- kortademigheid
- keelirritatie
- overmatig zweten
- jeuk
- zwelling, roodheid en pijn langs een bloedvat
- roodheid van de huid
- trillen

Niet bekend

- veranderingen van de bloedtesten van de nierfunctie, verhoging van het kalium in uw bloed, laag gehalte rode bloedcellen.

Bijwerkingen die gemeld zijn met amlodipine of valsartan of hydrochloorthiazide alleen, maar die niet gezien zijn met Imprida HCT of die gezien zijn met een hogere frequentie:

Amlodipine

Vaak

- hartkloppingen
- buikpijn
- misselijkheid
- slaperigheid
- opvliegers

Soms

- oorsuizen
- verandering van de stoelgang
- pijn
- gewichtsverlies
- gewrichtspijn
- trillen
- stemmingswisselingen
- problemen met plassen
- 's nachts plassen
- borstvergroting bij mannen
- loopneus
- haaruitval
- bulten op de huid
- paarse vlekken op de huid
- uitslag
- verkleuring van de huid

Zeer zelden

- laag gehalte van witte bloedcellen en bloedplaatjes
- onregelmatige hartslag
- hartinfarct
- ontsteking van de maagwand of van de alvleesklier, overmatige zwelling van het tandvlees, abnormale leverfunctietesten
- leveraandoening die gepaard kan gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine
- allergische reactie met zwelling diep in de huid en problemen met ademen
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid
- huidreactie met roodheid en afschilfering van de huid, blaren op de lippen, ogen of mond
- jeukende huiduitslag
- ontsteking van bloedvaten

Niet bekend

- stijve armen en benen en trillende handen

Valsartan

Niet bekend

- abnormale rode bloedceltest
- laag gehalte van een bepaalde type witte bloedcellen en van bloedplaatjes
- verhoogd kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd creatininegehalte in het bloed
- abnormale leverfunctietest
- allergische reactie met zwelling diep in de huid en problemen met ademen
- spierpijn
- ernstig verminderde urine-uitscheiding
- jeuk
- huiduitslag
- ontsteking van bloedvaten

Hydrochloorthiazide

Zeer vaak

- laag kaliumgehalte in het bloed
- verhoogd vetgehalte in het bloed

Vaak

- hoog urinezuurgehalte in het bloed
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- laag natriumgehalte in het bloed
- duizeligheid, flauwvallen bij opstaan
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- jeukende huiduitslag en andere types van huiduitslag
- onvermogen om een erectie te krijgen of te behouden

Zelden

- laag gehalte van bloedplaatjes (soms met bloeding of blauwe plekken onder de huid)
- suiker in de urine
- hoog suikergehalte in het bloed
- verslechtering van de metabole toestand bij diabetes
- sombere stemming (ernstige neerslachtigheid)
- onregelmatige hartslag
- buikklachten
- verstopping

- leveraandoeningen die gepaard kunnen gaan met gele huid en ogen, of donkergekleurde urine (hemolytische anemie)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon
- paarse vlekken op de huid
- nieraandoeningen

Zeer zelden

- koorts, keelpijn of mondzweren, vaker infecties (geen of lage aantallen witte bloedcellen)
- bleke huid, vermoeidheid, kortademigheid, donkergekleurde urine (hemolytische anemie, abnormale afbraak van rode bloedcellen in de bloedvaten of elders in het lichaam)
- verwardheid, vermoeidheid, spiertrekkingen en spasmen, snelle ademhaling (hypochloremische alkalose)
- ernstige pijn in de bovenbuik (ontsteking van de alvleesklier)
- huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), problemen met ademen of slikken, duizeligheid (overgevoelighedsreacties)
- ademhalingsmoeilijkheden met koorts, hoesten, piepende ademhaling, kortademigheid (ademnood, longoedeem, pneumonitis)
- huiduitslag in het gezicht, gewrichtspijn, spieraandoeningen, koorts (lupus erythematosus)
- bloedvatontsteking met symptomen zoals huiduitslag, paarsrode vlekken, koorts (vasculitis)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag, een rode huid, blaren op de lippen, ogen of mond, schilferende huid en koorts veroorzaakt (toxische epidermale necrolyse)

Niet bekend

- zwakte, blauwe plekken en veelvuldige infecties (aplastische anemie)
- vermindering van gezichtsvermogen of oogpijn door hoge druk (een mogelijk teken van acuut geslotenhoekglaucoom)
- kortademigheid
- ernstige gedaalde urineproductie (mogelijk teken van nieraandoening of nierfalen)
- ernstige huidaandoening die huiduitslag veroorzaakt, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts (multiform erytheem)
- spierspasmen
- koorts (pyrexie)

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Imprida HCT Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik Imprida HCT niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn amlodipine (als amlodipinebesilaat), valsartan en hydrochloorthiazide.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat), 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide. De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose; crospovidon; watervrij colloïdaal siliciumdioxide; magnesiumstearaat; hypromellose, macrogol 4000, talk, geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Imprida HCT er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn bruingele, ovale tabletten met “NVR” op de ene zijde en “VFL” op de andere zijde.

Imprida HCT is beschikbaar in verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 90, 98 of 280 filmomhulde tabletten, in multiverpakkingen van 280 tabletten (bestaande uit 4 verpakkingen die elk 70 tabletten bevatten, of 20 verpakkingen, die elk 14 tabletten bevatten), en in ziekenhuisverpakkingen van 56, 98 of 280 tabletten in enkeldosis blisters. Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>