

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IMPRIDA® HCT 10/320/25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Amlodipin besilat	13,87 mg (10 mg amlodipine eşdeğer bazda)
Valsartan	320 mg
Hidroklorotiyazid	25 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler.

Bir yüzünde "NVR" diğer yüzünde "VFL" basılı, elips şekilli, eğik kesimli kenarlı bikonveks, kahverengi-sarı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

IMPRIDA HCT, esansiyel hipertansiyon tedavisinde amlodipin veya valsartan preparatları kullanıp yeterli kan basıncı regülasyonu sağlanamayan hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen IMPRIDA HCT dozu tercihen sabahları alınmak suretiyle günde bir tablettir.

IMPRIDA HCT'ye geçmeden önce hastalar eş zamanlı alınan tekli bileşenlerin stabil dozlarında kontrol edilmelidirler. IMPRIDA HCT dozuna geçiş, kombinasyonun münferit bileşenlerinin dozlarına dayanmalıdır.

IMPRIDA HCT için önerilen maksimum doz 10 mg/320 mg/25 mg'dır.

Uygulama şekli:

IMPRIDA HCT yemekle birlikte veya tek başına alınabilir. Tabletler günün aynı saatinde ve tercihen sabahları, bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Hidroklorotiyazid bileşenine bağlı olarak, IMPRIDA HCT şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dak) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2). Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlamasına

ihtiyaç duyulmamaktadır. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda potasyum düzeylerinin ve kreatininin takip edilmesi önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği: Hidroklorotiyazid ve valsartan bileşenlerine bağlı olarak, IMPRIDA HCT şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kolestazın eşlik etmediği hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, önerilen maksimum doz 80 mg valsartandır ve dolayısıyla, IMPRIDA HCT bu hasta grubu için uygun değildir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı: Kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, özellikle maksimum dozda, IMPRIDA HCT kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Özellikle 10 mg/320 mg/25 mg'lık maksimum IMPRIDA HCT dozunda, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon: Esansiyel hipertansiyon endikasyonu için pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı hastalar) IMPRIDA HCT kullanımına ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon: Özellikle 10 mg/320 mg/25 mg'lık maksimum IMPRIDA HCT dozunda, yaşlı hastalarda daha sık yapılan kan basıncı takibi de dahil olmak üzere dikkatli olunması önerilmektedir, çünkü bu hasta popülasyonundaki mevcut veriler sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

IMPRIDA HCT,

- Etkin maddeler amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazide, diğer sülfonamidlere veya ürünün içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Karaciğer yetmezliği, biliyer siroz veya kolestazda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR <30 ml/dak/1.73 m²), anüri ve diyalize giren hastalarda,
- Refrakter hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemide kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sodyum ve/veya hacim eksikliği olan hastalar:

Orta ila ağır derecede komplike olmayan hipertansiyonu olan hastalar üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada, maksimum dozda IMPRIDA HCT (10 mg/320 mg/25 mg) ile tedavi edilen hastaların %1.7'sine karşı valsartan/hidroklorotiyazid (320 mg/25 mg) ile tedavi edilen hastaların %1.8'inde, amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) ile tedavi edilen hastaların %0.4'ünde ve hidroklorotiyazid/amlodipin (25 mg/10 mg) ile tedavi edilen hastaların %0.2'sinde ortostatik hipotansiyon da dahil olmak üzere aşırı hipotansiyon görülmüştür. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri (AIIRA'lar) alan aktif bir renin-anjiyotensin sistemi olan hastalarda (yüksek dozda diüretik alan hacim ve/veya tuz eksikliği olan hastalar gibi), semptomatik hipotansiyon meydana gelebilir. IMPRIDA HCT uygulamasına başlamadan önce bu durumun düzeltilmesi veya tedavi başlangıcında yakın tıbbi gözetim önerilmektedir.

Eğer IMPRIDA HCT ile aşırı hipotansiyon meydana gelirse, hasta supin pozisyona getirilmeli ve gerekli olması halinde, intravenöz olarak bir normal salin infüzyonu verilmelidir. Kan basıncı stabil hale gelirse tedaviye devam edilebilir.

Serum elektrolit değişiklikleri:

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid:

Kontrollü IMPRIDA HCT çalışmasında, valsartan 320 mg ve hidroklorotiyazid 25 mg'ın serum potasyumu üzerine karşılıklı etkileri birçok hastada birbirini yaklaşık olarak dengelemiştir. Diğer hastalarda, bir etki veya diğeri baskın olabilir. Olası elektrolit dengesizliğinin saptanmasına yönelik olarak uygun aralıklarla periyodik serum elektrolit düzeyi tayinleri yapılmalıdır.

Özellikle bozulmuş böbrek fonksiyonu, diğer tıbbi ürünler ile tedavi veya geçmişe ait elektrolit dengesizliği öyküsü olan hastalarda, olası elektrolit dengesizliğinin saptanması için uygun aralıklarla periyodik serum elektroliti ve potasyum tayini özellikle yapılmalıdır.

Valsartan:

Potasyum destekleri, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren tuz katkıları veya potasyum düzeylerini arttırabilecek diğer tıbbi ürünler (örn., heparin) ile eşzamanlı kullanım önerilmemektedir. Uygun şekilde potasyum takibi yapılmalıdır.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazidi de içeren tiyazid diüretikleri ile yapılan tedavi altında hipokalemi bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretikleri ile yapılan tedavi hiponatremi ve hipokloremik alkaloz ile ilişkilendirilmiştir. Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler hipomagnezemiye neden olacak şekilde idrarla magnezyum atılımını arttırmaktadır. Kalsiyum atılımı tiyazid diüretikleri ile azalmaktadır. Bu hiperkalsemiye neden olabilir.

Böbrek bozukluğu:

Hafif ila orta düzeyde böbrek bozukluğu olan hastalar için (GFR >30 ml/dak/1.73 m²) IMPRIDA HCT dozunun ayarlanması gerekmemektedir. IMPRIDA HCT böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanıldığında periyodik serum potasyumu, kreatinin ve ürik asit takibi önerilmektedir.

Renal arter stenozu:

Tek taraflı veya çift taraflı renal arter stenozu veya tek bir böbrekte stenozu olan hastalarda IMPRIDA HCT kullanımına ilişkin hiçbir veri mevcut değildir.

Böbrek nakli:

Bu zamana kadar, yeni bir böbrek nakli geçirmiş hastalarda IMPRIDA HCT'in güvenli kullanımına ilişkin hiçbir deneyim bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Valsartan, değişmeden safra yoluyla en çok elimine edilirken, amlodipin yoğun şekilde karaciğer tarafından metabolize edilmektedir. Kolestazın eşlik etmediği hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, maksimum önerilen doz 80 mg valsartandır ve dolayısıyla, IMPRIDA HCT bu hasta grubu için uygun değildir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonunun bir sonucu olarak, duyarlı bireylerde böbrek fonksiyonunda değişimler beklenebilir. Böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olabilen ağır kalp yetmezliği olan hastalarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri ile yapılan tedavi oligüri ve/veya ilerleyici azotemi ve (seyrek olarak) akut böbrek yetmezliği ve/veya ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Valsartan ile de benzer sonuçlar bildirilmiştir.

İskemi dışı etiyojolojiye sahip NYHA (New York Kalp Derneđi Sınıflandırması) III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda amlodipine ilişkin uzun vadeli, plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE-2), plaseboya kıyasla kalp yetmezliği kötüleşmesi insidansında hiçbir anlamlı fark olmamasına rağmen, amlodipin artmış pulmoner ödem bildirimleri ile ilişkili olmuştur.

Kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, özellikle maksimum dozda (10 mg/320 mg/25 mg) dikkatli olunmalıdır çünkü bu hastalardaki mevcut veriler sınırlıdır.

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer tüm vazodilatatörler ile olduğu gibi, aort veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekmektedir.

Gebelik:

Gebelik sırasında Anjiyotensin II Reseptör Antagonistlerine (AIIRA'lar) başlanmamalıdır. Devam edilen AIIRA terapisi esansiyel olarak kabul edilmediği sürece, gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanılmak üzere belirlenmiş bir güvenlik profiline sahip olan alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik tanısı koyulduğunda, AIIRA tedavisi hemen kesilmelidir ve uygun olması halinde, alternatif terapiye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Primer hiperaldosteronizm:

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar anjiyotensin II antagonisti valsartan ile tedavi edilmemelidir çünkü bu hastaların renin-anjiyotensin sistemi aktif değildir. Dolayısıyla, IMPRIDA HCT bu popülasyonda önerilmemektedir.

Sistemik lupus eritematozus:

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerinin sistemik lupus eritematozusu alevlendirdiđi veya aktive ettiđi bildirilmiştir.

Diğer metabolik bozukluklar:

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretikleri glukoz toleransını değiştirebilir ve kolesterol, trigliserid ve ürik asidin serum düzeylerini arttırabilir. Diyabetik hastalarda, insülin veya oral hipoglisemik ajanların dozajının ayarlanması gerekli olabilir.

Tiyazidler idrarla kalsiyum atılımını azaltabilir ve kalsiyum metabolizmasının bilinen bozukluklarının olmadığı durumlarda serum kalsiyum düzeyinde aralıklı ve hafif yükselmeye neden olabilir. Belirgin hiperkalsemi gizli hiperparatiroidizm kanıtı olabilir. Tiyazidler paratiroid fonksiyonu testlerinin yürütülmesinden önce bırakılmalıdır.

Işığa karşı duyarlılık:

Tiyazid diüretikleri ile ışığa karşı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer IMPRIDA HCT ile tedavi sırasında ışığa karşı duyarlılık reaksiyonu meydana gelirse, tedavinin durdurulması önerilmektedir. Eğer diüretiğin yeniden uygulanması gerekli görülürse, güneşe veya yapay UVA'ya maruz kalan alanların korunması önerilmektedir.

Genel:

Diğer anjiyotensin II reseptör antagonistlerine karşı geçmişte aşırı duyarlılık göstermiş olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hidroklorotiyazide karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının alerjisi ve astımı olan hastalarda görülmesi daha olasıdır.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):

Özellikle 10 mg/320 mg/25 mg'lık maksimum IMPRIDA HCT dozunda, yaşlı hastalarda daha sık yapılan kan basıncı takibi de dahil olmak üzere dikkatli olunması önerilmektedir çünkü bu hasta popülasyonundaki mevcut veriler sınırlıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

IMPRIDA HCT ile diğer tıbbi ürünlerin kullanıldığı hiçbir resmi çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla, bu bölümde yalnızca münferit etkin maddeler için bilinen diğer tıbbi ürünlerle etkileşimlere ilişkin bilgiler sunulmaktadır.

Bununla birlikte, IMPRIDA HCT'nin diğer antihipertansif ajanların hipotansif etkisini arttırabildiğinin göz önünde bulundurulması önemlidir.

Önerilmeyen eşzamanlı kullanımlar:

Valsartan ve hidroklorotiyazid ile ilişkili:

Lityum:

Hidroklorotiyazid gibi tiyazidler ve ACE inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitede geri dönüşümlü artışlar bildirilmiştir. Valsartan ve lityumun eşzamanlı kullanımına dair deneyimler bulunmamasına karşın, bu kombinasyon önerilmemektedir. Kombinasyonun gerekli olduğu kanıtlanırsa, serum lityum düzeylerinin dikkatli takibi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Valsartan ile ilişkili:

Potasyum destekleri, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren tuz ikameleri veya potasyum düzeylerini arttırabilecek diğer tıbbi ürünler:

Eğer potasyum düzeylerini etkileyen bir tıbbi ürünün valsartan ile kombine halde kullanımı gerekli kabul edilirse, potasyum plazma düzeyleri sıklıkla takip edilmelidir.

Eşzamanlı kullanımda dikkatli olunması gerekenler:

Amlodipin ile ilişkili:

CYP3A4 inhibitörleri (yani, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir):

Yaşlı hastalarda yapılan bir çalışma diltiyazemin büyük olasılıkla CYP3A4 yoluyla amlodipin metabolizmasını arttırdığını göstermiştir (plazma konsantrasyonu yaklaşık %50 oranında

artmaktadır ve amlodipin etkisi artmaktadır). Daha güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (yani, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonunu diltiyazeme göre daha büyük ölçüde arttırabilme olasılığı dışlanamaz.

CYP3A4 indükleyicileri (antikonvülsan ajanlar [örn., karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampisin, *Hypericum perforatum* [St. John's Wort]): Eşzamanlı uygulama amlodipin plazma konsantrasyonlarının azalmasına yol açabilir. İndükleyici ile tedavi sırasında ve ilacın bırakılmasından sonra, amlodipinde olası dozaj ayarlaması ile klinik takip endikedir.

Valsartan ve hidroklorotiyazid ile ilişkili:

Seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit (>3 g/gün) ve seçici olmayan NSAID'ler de dahil olmak üzere steroid dışı anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler):

NSAID'ler eşzamanlı olarak uygulandıklarında hem anjiyotensin II antagonistlerinin hem de hidroklorotiyazidin antihipertansif etkisini hafifletebilirler. Bunun da ötesinde, eşzamanlı IMPRIDA HCT ve NSAID kullanımı renal fonksiyonda kötüleşmeye ve serum potasyumunda bir artışa yol açabilir. Dolayısıyla, hastanın yeterli düzeyde hidrasyonunun yanı sıra tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonu takibi önerilmektedir.

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:

Hidroklorotiyazid içeren ürünler, serum potasyum bozukluklarından etkilenen ajanlar (örn., digitalis glikozidleri, antiaritmikler) ve hipokalemi, torsades de pointes için yatkınlaştırıcı bir faktör olmak suretiyle, torsades de pointesi indükleyen şu belirtilen ajanlar ile (bazı antiaritmikleri de içeren) uygulandığında, serum potasyumunun düzenli takibi ve EKG önerilmektedir.

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, defotilid, ibutilid)
- Bazı antipsikotikler (örn. tiyoridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, sültoprid, amisulprid, tiyaprid, pimozid, haloperidol, droperidol, metadon)

Diğer (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin iv., halofantrin, ketanserlin, mizolastin, pentamidin, moksifloksasin, terfenadin, vinkamin iv.)

Hidroklorotiyazid ile ilişkili:

Alkol, anestetikler ve sedatifler:

Ortostatik hipotansiyon güçlenmesi meydana gelebilir.

Amantadin:

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler amantadinin neden olduğu advers reaksiyon riskini arttırabilir.

Antikolinergik ajanlar (örn., atropin, biperiden):

Tiyazid türevi diüretiklerin biyoyararlanımı, görünürde gastrointestinal motilitede ve mide boşalma hızında bir azalmaya bağlı olarak, antikolinergik ajanlar (örn., atropin, biperiden) tarafından arttırılabilir.

Antidiyabetik tıbbi ürünler (örn., insülin ve oral antidiyabetik ajanlar [metformin]):
İnsülin ve oral antidiyabetik ajan dozajının yeniden ayarlanmasının gerekliliği kanıtlanabilir.
Metformin hidroklorotiyazid ile bağlantılı olası fonksiyonel böbrek yetmezliği ile indüklenen laktik asidoz riski nedeniyle dikkatlice kullanılmalıdır.

Beta blokerler ve diyazoksit:

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerinin beta blokerler ile eşzamanlı kullanımı hiperglisemi riskini arttırabilir. Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretikleri diyazoksitin hiperglisemik etkisini arttırabilir.

Karbamazepin:

Karbamazepin ile eşzamanlı olarak hidroklorotiyazid alan hastalarda hiponatremi gelişebilir. Dolayısıyla, bu tip hastalara hiponatremik reaksiyon olasılığı konusunda öneriler sunulmalıdır ve bu hastalar uygun şekilde takip edilmelidir.

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerinin emilimi kolestiramin ve diğer anyonik değişim reçineleriyle azalmaktadır.

Siklosporin:

Siklosporin ile eşzamanlı tedavi hiperürisemi ve gut tipi komplikasyon riskini artırabilir.

Sitotoksik ajanlar (örn., siklofosfamid, metotreksat):

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler sitotoksik ajanların (örn., siklofosfamid, metotreksat) böbreklerden atılımını azaltabilir ve bunların miyelosupresif etkilerini güçlendirebilir.

Digitalis glikozidleri:

Tiyazid ile indüklenen hipokalemi veya hipomagnezemi digitalis ile indüklenen kardiyak aritmilerin başlamasını destekleyecek şekilde istenmeyen etkiler olarak meydana gelebilir.

İyotlu kontrast ajanlar:

Diüretik ile indüklenen dehidratasyon durumunda, özellikle yüksek iyotlu ürün dozları ile, artmış bir akut böbrek yetmezliği riski vardır. Hastalar uygulamadan önce yeniden hidrate edilmelidirler.

Potasyumu etkileyen tıbbi ürünler (kaliüretik diüretikler, kortikosteroidler, laksatifler, ACTH, amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G, salisilik asit türevleri):

Hidroklorotiyazidin hipokalemik etkisi kaliüretik diüretikler, kortikosteroidler, laksatifler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), amfoterisin, karbenoksolon, penisilin G, salisilik asit türevleri ile artabilir. Eğer bu tıbbi ürünlerin amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid ile reçete edilmesi gerekiyorsa, potasyumun plazma düzeylerinin takibi önerilir.

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sülfınpirazon ve allopurinol):

Ürikozürük tıbbi ürünlerin doz ayarlaması gerekli olabilir çünkü hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini arttırabilir. Probenesid veya sülfınpirazon dozunda artış gerekli olabilir.

Hidroklorotiyazi de dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerinin eşzamanlı uygulaması allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Metildopa:

Hidroklorotiyazid ve metildopa eşzamanlı kullanımı ile meydana gelen hemolitik anemiye dair izole raporlar mevcuttur.

Depolarize edici olmayan iskelet kası gevşeticileri (örn., tübaküarin):

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretikleri kûrar türevlerinin etkisini güçlendirmektedir.

Pressör aminler (örn. noradrenalin, adrenalin):

Pressör amin etkisi azalabilir.

D vitamini ve kalsiyum tuzları:

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazid diüretiklerinin D vitamini veya kalsiyum tuzları ile uygulanması serum kalsiyumunda artışı güçlendirebilir.

Etkileşim olmayanlar:

Valsartan ile ilişkili:

Diğer (simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometazin, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid):

Valsartan monoterapisinde, şu belirtilen maddelerle klinik açıdan anlamlı hiçbir etki bulunmamıştır: simetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometazin, hidroklorotiyazid, amlodipin, glibenklamid.

Bu maddelerin bazıları IMPRIDA HCT'nin hidroklorotiyazid bileşeni ile etkileşebilir (bkz. Hidroklorotiyazid ile ilişkili etkileşimler).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazidin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

IMPRIDA HCT, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Amlodipin

Sınırlı sayıda gebeliğe ilişkin veriler, amlodipin ve diğer kalsiyum reseptörü antagonistlerinin fetus sağlığı üzerine hiçbir advers etkisinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, geciken doğum riski olabilir.

Valsartan

Gebeliğin ilk trimesterinde Anjiyotensin II Reseptör Antagonistlerinin kullanımı (AIIRA'lar) önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). AIIRA kullanımı gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesteri boyunca ADE inhibitörlerine maruziyetin ardından gözlenen teratojenite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir; bununla birlikte, riskteki küçük bir artış göz ardı edilemez. Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA'lar) ile riske ilişkin hiçbir kontrollü epidemiyolojik veri bulunmazken, bu ilaç sınıfı için benzer riskler bulunabilir. Devam ettirilen AIIRA terapisi esansiyel olarak kabul edilmediği sürece, gebe kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanım için belirlenmiş bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda, AIIRA'lar ile tedavi hemen durdurulmalıdır ve eğer uygunsa, alternatif terapiye başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterler boyunca AIIRA terapisi maruziyetinin insanda fetotoksisiteyi (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde retardasyon) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren AIIRA maruziyetinin meydana gelmiş olması halinde, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrason ile kontrolü önerilmektedir.

Anneleri AIIRA almış olan bebekler hipotansiyon için yakından gözlemlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Hidroklorotiyazid

Özellikle ilk trimester boyunca olmak üzere, gebelik sırasında hidroklorotiyazid ile deneyim sınırlıdır. Hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasentayı geçmektedir. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizmasına dayalı olarak, ikinci ve üçüncü trimesterler boyunca kullanımı fetoplental perfüzyonu baskılayabilir, sarılık, elektrolit dengesi bozukluğu ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere neden olabilir ve erişkinlerde meydana gelmiş olan diğer advers reaksiyonlar ile ilişkili olabilir.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid

Gebe kadınlarda IMPRIDA HCT kullanımına ilişkin hiçbir deneyim bulunmamaktadır. Bileşenler ile elde edilmiş verilere dayanarak, IMPRIDA HCT kullanımı ilk trimester boyunca önerilmemektedir ve gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri boyunca kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında valsartan ve/veya amlodipin kullanımına ilişkin hiçbir bilgi mevcut değildir. Hidroklorotiyazid anne sütüne geçmektedir. Dolayısıyla, emzirme sırasında IMPRIDA HCT kullanımı önerilmemektedir. Özellikle yenidoğan veya erken doğan bir bebeği emzirirken, daha iyi belirlenmiş güvenlik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid (IMPRIDA HCT) kombinasyonunun fertilité üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. Araç ya da makine kullanırken, bazen baş dönmesi veya halsizlik meydana gelebileceği hesaba katılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda sunulan IMPRIDA HCT güvenlilik profili IMPRIDA HCT ile yapılan klinik çalışmalara ve amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid bileşenlerinin her birinin bilinen güvenlilik profillerine dayanmaktadır.

IMPRIDA HCT'ye ilişkin bilgiler:

IMPRIDA HCT güvenliliği 582'si amlodipin ve hidroklorotiyazid ile kombine valsartan almış olan 2,271 hasta ile yapılan bir kontrollü kısa dönem (8 hafta) klinik çalışmada 10 mg/320 mg/25 mg'lık maksimum dozda değerlendirilmiştir. Advers reaksiyonlar genelde hafif ve geçici bir yapı sergilemiştir ve yalnızca sık olmayan bir şekilde terapinin kesilmesini gerektirmiştir. Bu aktif kontrollü çalışmada, IMPRIDA HCT tedavisinden ayrılmanın en yaygın nedenleri baş dönmesi ve hipotansiyon (%0.7) olmuştur.

Sekiz haftalık kontrollü klinik çalışmada, monoterapinin veya ikili terapi bileşenlerinin bilinen etkilerine karşı üçlü terapi tedavisi ile hiçbir anlamlı yeni veya beklenmedik advers reaksiyon gözlenmemiştir.

Sekiz haftalık kontrollü çalışmada, IMPRIDA HCT ile kombinasyonla gözlenen laboratuvar parametresi değişimleri minör ve monoterapi ajanlarının farmakolojik etki mekanizması ile uyumlu bulunmuştur. Üçlü kombinasyonda valsartanın varlığı hidroklorotiyazidin hipokalemik etkisini hafifletmiştir.

MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenen aşağıdaki advers reaksiyonlar IMPRIDA HCT (amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid) ve tek tek amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid ile ilgilidir. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

IMPRIDA HCT ile ilişkili:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Hipokalemi.

Yaygın olmayan:

Anoreksi, hiperkalsemi, hiperlipidemi, hiperürisemi, hiponatremi.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:

Uykusuzluk/uyku bozuklukları.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Baş dönmesi, baş ağrısı.

Yaygın olmayan:

Koordinasyon anormalliği, postüral baş dönmesi, egzersize bağlı baş dönmesi, disgözi, letarji, parestezi, periferel nöropati, nöropati, somnolans, senkop.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:

Görme bozukluğu.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:

Vertigo.

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan:

Taşikardi.

Vasküler hastalıkları

Yaygın:

Hipotansiyon.

Yaygın olmayan:

Ortostatik hipotansiyon, flebit, tromboflebit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Öksürük, dispne, boğaz iritasyonu.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Dispepsi.

Yaygın olmayan:

Abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı, nefes kokusu, diyare, ağız kuruluğu, bulantı, kusma.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:

Hiperhidroz, kaşıntı.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:

Sırt ağrısı, eklem şişmesi, kas spazmı, kas güçsüzlüğü, miyalji, ekstremitelerde ağrı.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın:

Pollakiüri.

Yaygın olmayan:
Serum kreatininin yükselmesi, akut böbrek yetmezliği.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:
Yorgunluk, ödem.

Yaygın olmayan:
Abazi, yürüyüş bozukluğu, asteni, rahatsızlık, halsizlik, kardiyak dışı göğüs ağrısı.

Araştırmalar

Yaygın olmayan:
Kan üre nitrojeninde artış, kan ürik asidinde artış, serum potasyumunda azalma, ağırlık artışı.

Genito-üriner sistem bozuklukları

Yaygın olmayan:
Eretil disfonksiyon.

Amlodipin ile ilişkili:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek:
Lökopeni, trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek:
Aşırı duyarlılık.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek:
Hiperglisemi.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:
Uykusuzluk/uyku bozuklukları, duygudurum dalgalanmaları.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:
Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans.

Yaygın olmayan:
Disgözi, parestezi, senkop, tremor.

Çok seyrek:
Hipertoni, periferik nöropati, nöropati.

Bilinmiyor:
Ekstrapiramidal sendrom.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:
Görme bozukluğu.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:
Kulak çınlaması.

Kardiyak hastalıkları

Yaygın:
Çarpıntı.

Çok seyrek:

Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil), miyokard infarktüsü.

Vasküler hastalıkları

Yaygın:
Kızarma.

Yaygın olmayan:
Hipotansiyon.

Çok seyrek:
Vaskülit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan:
Dispne, rinit.

Çok seyrek:
Öksürük.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:
Abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı, bulantı.

Yaygın olmayan:

Bağırsak alışkanlığında değişiklik, diyare, ağız kuruluğu, dispepsi, kusma.

Çok seyrek:

Gastrit, gingiva hiperplazisi, pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek:

Serum bilirubin artışı da dahil hepatic enzim yükselmesi, hepatit, intrahepatik kolestaz, sarılık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:

Alopesi, ekzantem, hiperhidroz, kaşıntı, purpura, döküntü, ciltte renk değişimi.

Çok seyrek:

Anjiyoödem, eritema multiforme, ürtiker.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:

Artralji, sırt ağrısı, kas spazmı, miyalji.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan:

İdrar yapma bozukluğu, noktüri, pollakiüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Yorgunluk, ödem.

Yaygın olmayan:

Asteni, rahatsızlık, halsizlik, kardiyak dışı göğüs ağrısı, ağrı.

Araştırmalar

Yaygın olmayan:

Ağırlık artışı, ağırlık azalması.

Genito-üriner sistem bozuklukları

Yaygın olmayan:

Eretil disfonksiyon, jinekomasti.

Valsartan ile ilişkili:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:

Hemoglobinde ve hematokritte azalma, nötropeni, trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:

Aşırı duyarlılık.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:

Vertigo.

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor:

Vaskülit.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Öksürük.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı.

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor:

Serum bilirubin artışı da dahil hepatik enzim yükselmesi.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor:

Anjiyoödem, kaşıntı, döküntü.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor:

Miyalji.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor:

Serum kreatininin yükselmesi, böbrek yetmezliği ve bozukluğu.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan:

Yorgunluk.

Araştırmalar

Bilinmiyor:

Serum potasyumunda artış.

Hidroklorotiyazid ile ilişkili:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek:

Trombositopeni.

Çok seyrek:

Agranülositoz, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi, lökopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Aşırı duyarlılık.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Hipokalemi.

Yaygın olmayan:

Hiperürisemi, hipomagnezemi, hiponatremi.

Seyrek:
Hiperkalsemi, hiperglisemi.
Çok seyrek:
Hipokloremik alkaloz.

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek:
Depresyon, uykusuzluk/uyku bozuklukları.

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek:
Baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:
Görme bozukluğu.

Kardiyak hastalıkları

Seyrek:
Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil).

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan:
Ortostatik hipotansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek
Solunum sıkıntısı, pulmoner ödem, pnömonit.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan:
İştah azalması, bulantı, kusma.

Seyrek:
Abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı, konstipasyon, diyare.

Çok seyrek:
Pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek:
İntrahepatik kolestaz, sarılık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:
Döküntü, ürtiker.

Seyrek:
Fotosensitivite reaksiyonu (bkz. Bölüm 4.4 “Işığa karşı duyarlılık”), purpura.

Çok seyrek:

Kutanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kutanöz lupus eritematozus reaktivasyonu, nekrotize edici vaskülit ve toksik epidermal nekroliz.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek:

Böbrek yetmezliği ve bozukluğu.

Araştırmalar

Yaygın:

Lipid artışı.

Seyrek:

Glikozüri.

Genito-üriner sistem bozuklukları

Yaygın olmayan:

Eretil disfonksiyon.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

IMPRIDA HCT ile bir doz aşımı deneyimi olmamıştır. Valsartan ile yaşanan majör doz aşımı semptomu olasılıkla baş dönmesi ile birlikte belirgin hipotansiyondur. Amlodipin ile yaşanan doz aşımı aşırı periferik vazodilatasyona ve olasılıkla, refleks taşikardiye neden olabilir. Amlodipin ile, ölüme yol açan şok da dahil olmak üzere belirgin ve potansiyel olarak uzamış sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid:

IMPRIDA HCT doz aşımına bağlı klinik açıdan anlamlı hipotansiyon sık kardiyak ve respiratuar fonksiyon takibi, ekstremitelerin kaldırılması ve dolaşımdaki sıvı hacmine ve idrar çıkışına dikkat edilmesi gibi aktif kardiyovasküler destekleri gerektirmektedir. Kullanımında hiçbir kontrendikasyon olmadığı göz önünde bulundurularak, bir vazokonstriktör damar tonusunun ve kan basıncının yeniden düzenlenmesinde yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat kalsiyum kanal blokajı etkilerinin tersine çevrilmesinde yararlı olabilir.

Amlodipin:

Eğer yeni alınmışsa, kusmanın indüklenmesi veya midenin yıkanması düşünülebilir. Amlodipin alımından hemen sonra veya sonraki 2 saat içinde sağlıklı gönüllülere aktif kömür uygulanmasının amlodipin emilimini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.

Amlodipin hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Valsartan:

Valsartan hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid doz aşımı aşırı diürece neden olan hipovolemi ve elektrolit tükenmesi (hipokalemi, hipokolemi) ile birlikte. Doz aşımının en yaygın belirtileri ve semptomları bulantı ve somnolanstır. Hipokalemi kas spazmlarına neden olabilir ve bazı anti-aritmik tıbbi

ürünlerin veya digitalis glikozidlerinin eşzamanlı kullanımı ile ilişkili aritmiyi şiddetlendirebilir.

Hidroklorotiyazidin hemodiyaliz ile atılma derecesi henüz belirlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri, düz (valsartan), dihidropiridin türevleri (amlodipin) ve tiyazid diüretikleri (hidroklorotiyazid) ile kombinasyonlar,

ATC kodu: C09DX01 valsartan, amlodipin ve hidroklorotiyazid.

IMPRIDA HCT esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncının kontrol edilmesine yönelik tamamlayıcı mekanizmaları olan üç antihipertansif bileşiği kombine etmektedir: amlodipin kalsiyum antagonisti sınıfına aittir ve valsartan anjiyotensin II antagonisti sınıfına aittir ve hidroklorotiyazid tiyazid diüretikleri sınıfına aittir. Bu maddelerin kombinasyonu additif bir antihipertansif etkiye sahiptir.

Amlodipin/Valsartan/Hidroklorotiyazid:

IMPRIDA HCT hipertansif hastalarda yapılan çift kör, aktif kontrollü bir çalışmada çalışılmıştır. Orta ila ağır derecede hipertansiyonu (ortalama bazal sistolik/diyastolik kan basıncı 170/107 mmHg idi) olan toplam 2,271 hasta amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hidroklorotiyazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg veya hidroklorotiyazid/amlodipin 25 mg/10 mg tedavi almıştır. Çalışma başlangıcında, hastalar tedavi kombinasyonlarının daha düşük dozlarına yerleştirilmişler ve hafta 2 itibarıyla tam tedavi dozlarına titre edilmişlerdir.

Hafta 8'de, sistolik/diyastolik kan basıncındaki ortalama azalmalar IMPRIDA HCT ile 39.7/24.7 mmHg, valsartan/ hidroklorotiyazid ile 32.0/19.7 mmHg, amlodipin/valsartan ile 33.5/21.5 mmHg ve amlodipin/ hidroklorotiyazid ile 31.5/19.5 mmHg olarak belirlenmiştir. Üçlü kombinasyon tedavisi diyastolik ve sistolik kan basıncının azaltılmasında üç ikili kombinasyon tedavisinin her birinden istatistiksel olarak üstün bulunmuştur. IMPRIDA HCT ile sistolik/diyastolik kan basıncında gözlenen azalmalar valsartan/ hidroklorotiyazid ile gözlenenden 7.6/5.0 mmHg, amlodipin/valsartan ile gözlenenden 6.2/3.3 mmHg ve amlodipin/ hidroklorotiyazid ile gözlenenden 8.2/5.3 mmHg daha yüksek bulunmuştur. Tam kan basıncı düşürücü etki IMPRIDA HCT'nin maksimum dozunda geçen iki haftadan sonra sağlanmıştır. Üç ikili kombinasyon tedavisinin her birine karşı (%45-54) IMPRIDA HCT ile (%71) istatistiksel olarak daha fazla hasta kan basıncı kontrolüne (<140/90 mmHg) ulaşmıştır (p<0.0001).

Ambulatuvar kan basıncı takibine odaklanan 283 hastalık bir altgrupta, valsartan/ hidroklorotiyazid, valsartan/amlodipin ve hidroklorotiyazid/amlodipine karşı üçlü kombinasyon ile 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatistiksel açıdan üstün azalmalar gözlenmiştir.

Amlodipin:

IMPRIDA HCT'nin amlodipin bileşeni kalsiyum iyonlarının kardiyak ve vasküler düz kasa membrandan girişini inhibe etmektedir. Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması periferik damar direncinde ve kan basıncında azalmalara neden olacak şekilde, vasküler düz

kas üzerine oluşan doğrudan bir gevşetici etkiye bağlıdır. Deneysel veriler amlodipinin hem dihidropiridin hem de dihidropiridin dışı bağlanma bölgelerine bağlandığını düşündürmektedir. Kardiyak kasın ve vasküler düz kasın kontraktıl süreçleri ekstraselüler kalsiyum iyonlarının spesifik iyon kanallarından bu hücrelere hareketine bağlıdır.

Hipertansiyonu olan hastalara terapötik dozların uygulanmasının ardından, amlodipin supin ve ayakta durur pozisyonundaki kan basınçlarında bir azalmaya neden olacak şekilde vazodilatasyon üretmektedir. Bu kan basıncı azalmalarına kronik dozlama ile plazma katekolamin düzeylerinde veya kalp hızında anlamlı bir değişim eşlik etmemektedir.

Plazma konsantrasyonları hem genç hem de yaşlı hastalarda etki ile korelasyon göstermektedir.

Normal böbrek fonksiyonuna sahip hipertansif hastalarda, terapötik amlodipin dozları, filtrasyon fraksiyonunda veya proteinüride değişim olmaksızın, renal damar direncinden bir azalmaya ve glomerüler filtrasyon hızında ve etkili renal plazma akışında artışlara neden olmuştur.

Valsartan:

Valsartan oral yolla aktif olan, güçlü ve spesifik bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan reseptör alttipi AT1 üzerine seçici olarak etki göstermektedir.

Hipertansiyonu olan hastalara valsartan uygulanması nabız hızı üzerine bir etki olmaksızın kan basıncında bir düşüşe neden olmaktadır.

Çoğu hastada, tek bir oral dozun uygulanmasından sonra, antihipertansif aktivite 2 saat içinde başlamaktadır ve kan basıncında pik düşüşe 4-6 saat içinde ulaşılmaktadır. Antihipertansif etki uygulamadan sonra 24 saat boyunca sürmektedir. tekrarlanan uygulamalar sırasında, herhangi bir doz ile kan basıncında maksimum azalma genel olarak 2-4 hafta içinde sağlanmaktadır.

Hidroklorotiyazid:

Tiyazid diüretiklerinin etki bölgesi öncelikle renal distal kıvrımlı tübüldür. Distal kıvrımlı tübülde NaCl taşınmasının inhibisyonu ve tiyazid diüretik etkisi için birincil bağlanma bölgesi olarak renal kortekste yüksek affiniteli bir reseptör olduğu gösterilmiştir. Tiyazidlerin etki şekli büyük olasılıkla Cl⁻ bölgesi için yarışarak elektrolit geri emilim mekanizmalarının etkilenmesi ile NaCl simporterinin inhibisyonu ile olmaktadır: doğrudan sodyum ve klorür atılımını yaklaşık olarak eşit boyuta arttırarak, ve dolaylı olarak, bu diüretik etkisi ile, plazma renin aktivitesinde, aldosteron sekresyonunda ve idrar potasyum kaybında artışlara ve serum potasyumunda bir azalmaya neden olacak şekilde plazma hacmini azaltarak.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Amlodipin

Emilim:

Tek başına amlodipinin terapötik dozlarının oral yolla uygulanmasından sonra, amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına 6-12 saatte ulaşılmaktadır. Mutlak biyoyararlanım %64 ila %80 arasında hesaplanmıştır. Amlodipin biyoyararlanımı besin alımından etkilenmemektedir.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dır. Amlodipin ile yapılan *in vitro* çalışmalar dolaşımdaki ilacın yaklaşık %97.5'inin plazma proteinlerine bağlandığını göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Amlodipin yoğun şekilde (yaklaşık %90) karaciğerde inaktif metabolitlere metabolize edilmektedir.

Eliminasyon:

Plazmadan amlodipin eliminasyonu terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 30 ila 50 saat olmak suretiyle çift fazlıdır. Kararlı durum plazma düzeylerine 7-8 gün boyunca yapılan sürekli uygulamadan sonra ulaşılmaktadır. Ana amlodipinin %10'u ve amlodipin metabolitlerinin %60'ı idrarla atılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Amlodipin doğrusal Farmakokinetik sergilemektedir.

Valsartan

Emilim:

Tek başına valsartanın oral yolla uygulanmasının ardından, doruk plazma konsantrasyonlarına 2-4 saat içinde ulaşılmaktadır. Ortalama mutlak biyoyararlanım %23'tür. Besin alımı valsartan maruziyetini (EAA ile ölçülen) %40 oranında ve doruk plazma konsantrasyonunu (C_{maks}) %50 oranında azaltmaktadır, ancak dozlamadan 8 saat sonrasında itibaren valsartan konsantrasyonları tok ve aç gruplar için benzerdir. Bununla birlikte, bu EAA azalmasına terapötik etkide klinik açıdan anlamlı bir azalma eşlik etmemektedir ve dolayısıyla valsartan yemekle birlikte ya da tek başına verilebilir.

Dağılım:

Valsartanın intravenöz uygulamadan sonraki kararlı durumda dağılım hacmi, valsartanın dokulara yoğun şekilde dağılmadığını gösterecek şekilde yaklaşık 17 litredir. Valsartan, başta serum albümini olmak üzere serum proteinlerine (%94-97) yüksek oranda bağlanma göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Valsartan yüksek derecede dönüşüme uğramamaktadır çünkü dozun yalnızca %20'lik bir kısmı metabolit olarak geri kazanılmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda plazmada bir hidroksi metaboliti tanımlanmıştır (valsartan EAA'sının %10'undan az). Bu metabolit farmakolojik olarak inaktiftir.

Eliminasyon:

Valsartan başta değişmemiş ilaç olarak olmak üzere esas olarak dışkı (dozun yaklaşık %83'ü) ve idrar (dozun yaklaşık %13'ü) ile elimine edilmektedir. İntravenöz uygulamanın ardından, valsartanın plazma klerensi yaklaşık 2 L/saattir ve renal klerensi 0.62 L/saattir (toplam klerensin yaklaşık %30'u). Valsartanın yarı ömrü 6 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Valsartan, doğrusal Farmakokinetik sergiler.

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Oral dozu takiben hidroklorotiyazid emilimi hızlıdır (T_{maks} yaklaşık 2 saat). Ortalama EAA'daki artış terapötik aralıkta doğrusaldır ve doz ile orantılıdır. Tekrarlanan dozlarda hidroklorotiyazid kinetiklerinde değişim gözlenmemektedir ve birikim günde bir kez dozlama yapıldığında minimal düzeydedir. Yemek ile eşzamanlı uygulamanın açlık durumuna göre hidroklorotiyazidin sistemik yararlanımını hem arttırdığı hem de azalttığı bildirilmiştir. Bu etkilerin boyutu küçüktür ve klinik açıdan önemi azdır. Hidroklorotiyazidin mutlak biyoyararlanımı oral uygulamadan sonra %60-80'dir.

Dağılım:

Görünür dağılım hacmi 4-8 L/kg'dır. Dolaşımdaki hidroklorotiyazid başta serum albümini olmak üzere serum proteinlerine bağlanmaktadır (%40-70). Hidroklorotiyazid ayrıca plazmadaki düzeyin yaklaşık 1.8 katında eritrositlerde birikmektedir.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid değişmemiş ilaç olarak elimine edilmektedir.

Eliminasyon:

Emilen dozun %95'ten fazlası idrarda değişmemiş bileşik olarak atılmaktadır. Renal klerens renal tübül içine pasif filtrasyon ve aktif sekresyondan oluşmaktadır. Terminal yarı ömür 6-15 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Hidroklorotiyazid, doğrusal Farmakokinetik sergiler.

Amlodipin/ Valsartan/ Hidroklorotiyazid

Normal sağlıklı erişkinlerde oral IMPRIDA HCT uygulamasının ardından, amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazidin doruk plazma konsantrasyonlarına sırasıyla 6-8 saat, 3 saat ve 2 saatte ulaşılmaktadır. IMPRIDA HCT'den amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid emiliminin hızı ve oranı tek dozaj formları verildiğinde gözlenen ile aynıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir farmakokinetik veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Doruk plazma amlodipin konsantrasyonlarına kadar geçen süre genç ve yaşlı hastalarda benzerdir. Yaşlı hastalarda amlodipin klerensi, eğri altında kalan alanda (EAA) ve eliminasyon yarı ömründe artışlara neden olacak şekilde azalma eğilimi göstermektedir.

Valsartanın ortalama sistemik EAA'sı gençlere göre yaşlılarda %70 oranında daha yüksek olduğundan, dozajı arttırırken dikkatli olunmalıdır.

Valsartana sistemik maruziyet gençlere karşı yaşlılarda biraz daha yükselmektedir ancak bu klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Sınırlı sayıda veri hidroklorotiyazidin sistemik klerensinin genç sağlıklı gönüllülere göre hem sağlıklı hem de hipertansif yaşlı kişilerde azalmış olduğunu düşündürmektedir.

Üç bileşen de genç ve yaşlı hastalarda eşit derecede iyi tolere edildiğinden, normal doz rejimleri önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Amlodipin farmakokinetiği böbrek yetmezliğinden anlamlı ölçüde etkilenmemektedir. Renal klerensin total plazma klerensinin yalnızca %30'undan sorumlu olduğu bir bileşik için bekleneceği gibi, böbrek fonksiyonu ve sistemik valsartan maruziyeti arasında hiçbir korelasyon görülmemiştir.

Dolayısıyla, hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar olağan başlangıç dozunu alabilirler (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar EAA'da yaklaşık %40-60 oranında artışa yol açan azalmış amlodipin klerensine sahiptir. Ortalamada, hafif ila orta derecede kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, valsartan maruziyeti (EAA değerleri ile ölçülen) sağlıklı gönüllülerde bulunanın iki katıdır (yaşa, cinsiyete ve ağırlığa göre eşleştirilmiş). Karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Amlodipin, valsartan, hidroklorotiyazid, valsartan/hidroklorotiyazid, amlodipin/valsartan ve amlodipin/valsartan/ hidroklorotiyazid (IMPRIDA HCT) ile çeşitli hayvan türlerinde yürütülen çeşitli klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında, insanlarda klinik kullanım için IMPRIDA HCT'nin gelişimini advers şekilde etkileyecek hiçbir sistemik veya hedef organ toksisitesi bulgusu elde edilmemiştir.

On üç haftaya varan klinik öncesi güvenlilik çalışmaları sıçanlarda amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid ile yürütülmüştür. Kombinasyon sıçanlarda kırmızı kan hücresi kütlelerinde beklenen azalmaya (eritrositler, hemoglobin, hematokrit ve retikülositler), serum üre düzeyinde artışa, serum kreatinin düzeyinde artışa, serum potasyum düzeyinde artışa, böbrekte jukstaglomerüler (JG) hiperplaziye ve glandüler midede fokal erozyonlara yol açmıştır. Tüm bu değişimler 4 haftalık bir geri kazanım döneminden sonra geri dönüşüm göstermiştir ve abartılı farmakolojik etkiler olarak kabul edilmiştir.

Amlodipin/valsartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu genotoksisite veya karsinojenite için test edilmemiştir çünkü uzun zamandır pazarda bulunan bu maddeler arasında herhangi bir etkileşime dair bir bulgu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid bireysel olarak genotoksisite veya karsinojenite için test edilmiştir ve negatif sonuçlar elde edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Krospovidon
Kolloidal susuz silika
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Makrogol 4000
Talk
Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/ PVDC

28 tablet içeren blister ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi
SURYAPI & AKEL İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mahallesi
Şehit Sinan Eroğlu Cad. No:6
34805 Kavacık – Beykoz / İstanbul
Tel no: 0216 681 21 65
Faks no: 0216 681 21 79

8. RUHSAT NUMARASI

131/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 09.06.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-