

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан (*valsartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бели, овални, двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “VCL” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, при които е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане с комбинацията амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид (НСТ), прилагани като три отделни лекарствени форми или като фиксирана двойна комбинация и отделна лекарствена форма.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Imprida НСТ е една таблетка дневно, за предпочитане сутрин.

Преди да преминат на лечение с Imprida НСТ пациентите трябва да бъдат на фиксирани дози от съответните монокомпоненти, които приемат по същото време. Дозата на Imprida НСТ се определя на база дозите на отделните компоненти от комбинацията в момента на преминаването.

Максималната препоръчвана доза Imprida НСТ е 10 mg/320 mg/25 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради хидрохлоротиазидната компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с анурия (вж. точка 4.3) и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Поради валсартановата компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg и поради тази причина Imprida НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето

Съществува ограничен опит с употребата на Imprida НСТ, особено в максимални дози, при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето. Препоръчва се повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Imprida НСТ в педиатричната популация (пациенти на възраст под 18 години) за показаното лечение на есенциална хипертония.

Начин на приложение

Imprida НСТ може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко количество вода, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин.

4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към активните вещества, други сулфонамидни производни, дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), анурия и при пациенти на диализа.
- Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

Екссесивна хипотония, включително ортостатична хипотония, се наблюдава при 1,7% от пациентите, лекувани с максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg) спрямо 1,8% при пациентите на валсартан/хидрохлоротиазид (320 mg/25 mg), 0,4% при пациентите на амлодипин/валсартан (10 mg/320 mg) и 0,2% при пациентите на хидрохлоротиазид/амлодипин (25 mg/10 mg) в хода на контролирано изпитване при пациенти с умерена до тежка, неусложнена хипертония.

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Imprida НСТ. Imprida НСТ трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Ако при лечение с Imprida НСТ настъпи екссесивна хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Лечението може да бъде продължено след като се стабилизира артериалното налягане.

Промени в серумните електролити

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В хода на контролираното клинично изпитване на Imprida НСТ при много от пациентите противоположните ефекти на валсартан 320 mg и хидрохлоротиазид 25 mg върху нивата на серумния калий почти се неутрализират взаимно. При други пациенти, единият или другият ефект може да доминира. Периодично, на подходящи интервали от време, трябва да се изследват нивата на серумните електролити с цел откриване на възможни електролитни нарушения.

Периодично изследване на нивата на серумните електролити, по-специално на калия, трябва да се провежда на определени интервали от време с цел откриване на възможни електролитни нарушения, особено при пациенти с други рискови фактори като нарушена бъбречна функция, лечение с други лекарствени продукти или предхождаща анамнеза за електролитни нарушения.

Валсартан

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва съответно да се мониторират.

Хидрохлоротиазид

Лечението с Imprida НСТ трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Imprida НСТ трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Imprida НСТ, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Бъбречно увреждане

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Imprida НСТ се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити (включително на калия), креатинина и пикочната киселина. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или провеждащи диализа (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата на Imprida НСТ при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Стеноза на бъбречна артерия

Няма данни за приложението на Imprida НСТ при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Imprida НСТ при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

Валсартан основно се елиминира непроменен чрез жлъчката, докато амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg, следователно Imprida НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин рецепторни блокери се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщени за валсартан.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA (New York Heart Association Classification), с неискхемична етиология, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаваща се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Необходимо е повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при високата доза Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като съществуващите данните при тази пациентска популация са ограничени.

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти с аортна или митрална клапна стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Бременност

Ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АПРБ се счита за жизнено важно, на пациентките, които планират да забременеят, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с ангиотензин II рецепторния блокер валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система не е активирана. Поради тази причина Imprida HCT не се препоръчва при тази популация.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Поради хидрохлоротиазидната компонента Imprida HCT е противопоказан при симптоматична хиперурикемия. Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Imprida НСТ трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Imprida НСТ възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинক্রазия, водеща до остра транзитрна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмица след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението.

Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни блокери. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма официални проучвания за взаимодействия на Imprida НСТ с други лекарствени продукти. Следователно, в тази точка е представена информация единствено за известните при отделните активни вещества взаимодействия с други лекарствени продукти.

Важно е да се има предвид, че Imprida НСТ може да засили хипотензивните ефекти на други антихипертензивни средства.

Не се препоръчва едновременно приложение

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Валсартан и НСТ	Литий	При едновременно употреба на АСЕ инхибитори и тиазидни диуретици като хидрохлоротиазид се съобщава за обратимо покачване на серумната литиева концентрация и токсичност. Въпреки липсата на опит с едновременно прилагане на валсартан и литий, комбинацията не се препоръчва. Ако приемът на комбинацията е необходим, се препоръчва внимателен контрол на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).
Валсартан	Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий	Ако се сметне за необходимо едновременно с валсартан да се предпише лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва често мониториране на плазмените нива на калий.
Амлодипин	Грейпфрут или сок от грейпфрут	Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Амлодипин	<i>CYP3A4</i> инхибитори (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени <i>CYP3A4</i> инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.
	<i>CYP3A4</i> индуктори (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i> [жълт кантарион])	Няма налични данни относно ефекта на <i>CYP3A4</i> индукторите върху амлодипин. Едновременната употреба на <i>CYP3A4</i> индуктори (напр. рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i>) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с <i>CYP3A4</i> индуктори.

	<i>Симвастатин</i>	Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.
	<i>Дантролен (инфузия)</i>	При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.
Валсартан и НСТ	<i>Нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСВПС</i>	НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II рецепторните блокери, така и на хидрохлоротиазид, когато се прилагат едновременно. Освен това едновременната употреба на Imiprida НСТ и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и повишаване на нивата на серумния калий. Поради тази причина се препоръчва мониториране на бъбречната функция при започване на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.
Валсартан	<i>Инхибитори на ъптейк транспортера (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксния транспортер (ритонавир)</i>	Резултатите от <i>in vitro</i> проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на ъптейк транспортера (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксния транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан.
НСТ	<i>Алкохол, барбитурати или наркотици</i>	Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаващ кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.
	<i>Амантадин</i>	Тиазидните, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.
	<i>Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет</i>	Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетиците като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

<i>Антидиабетни средства (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)</i> – <i>Метформин</i>	Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти. Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.
<i>Бета-блокери и диазоксид</i>	Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на диазоксид.
<i>Циклоспорин</i>	Едновременното прилагане с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.
<i>Цитотоксични средства</i>	Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.
<i>Дигиталисови гликозиди</i>	Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се извият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.
<i>Йодни контрастни вещества</i>	В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.
<i>Йонообменни смоли</i>	Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.
<i>Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на калия</i>	Хипокалиемичните ефекти на хидрохлоротиазид могат да бъдат повишени при съвместно приложение с калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренекортикотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбенексолон, пеницилин G и производни на салициловата киселина или антиаритмици. Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.

Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия	Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.
Лекарствени продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i>	Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i> , по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.
Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)	Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.
Метилдопа	Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.
Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)	Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.
Други антихипертензивни лекарства	Тиазидите потенцират антихипертензивното действие на другите антихипертензивни лекарства (напр. гуанетидин, метилдопа, бета блокери, вазодилататори, блокери на калциевите канали, ACE инхибитори, ARB и Директни Ренинови Инхибитори [ДРИ]).
Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)	Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.
Витамин D и калциеви соли	Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиирани състояния) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

Липса на взаимодействия

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Валсартан	Други (циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид)	При монотерапия с валсартан не се установяват клинично значими взаимодействия със следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид. Някои от тези вещества могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Imprida НСТ (вж. взаимодействия, свързани с НСТ).
Амлодипин	Други	При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АПРБ) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРБ е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, леко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на АПРБ терапията се сметне за жизнено важно, пациенти с планирана бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на АПРБ по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фетотоксичност (намаление на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че се установи експозиция на АПРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

Новородени, чийто майки са приемали АПРБ, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Липсва опит с употребата на Imprida НСТ при бременни. Въз основа на съществуващите данни от проучвания с отделните компоненти, употребата на Imprida НСТ не се препоръчва през първия триместър от бременността и е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан и/или амлодипин по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата. Imprida НСТ не се препоръчва по време на кърмене. Ако Imprida НСТ се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски. Предпочита се алтернативна терапия с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени и преждевременно родени деца.

Фертилитет

Няма клинични проучвания относно влиянието на Imprida НСТ върху фертилитета.

Валсартан

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж.точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се вземе под внимание, че понякога могат да се появят умора и замаяване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Imprida НСТ, представен по-долу се основава на клинични проучвания, проведени с Imprida НСТ и познатите профили на безопасност на отделните компоненти амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид.

Информация за Imprida НСТ

Безопасността на Imprida НСТ е оценена при неговата максимална доза 10 mg/320 mg/25 mg в хода на едно контролирано краткосрочно (8 седмици) клинично проучване с 2 271 пациенти, 582 от които приемат валсартан в комбинация с амлодипин и хидрохлоротиазид. Нежеланите реакции като цяло са били леки и преходни по характер и само в редки случаи са налагали преустановяване на лечението. По време на това активно контролирано клинично изпитване най-честите причини за преустановяване на лечението с Imprida НСТ са били замаяност и хипотония (0,7%).

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване не са наблюдавани значими нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции в сравнение с известните при монотерапия или комбинирана терапия с отделните компоненти.

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване наблюдаваните при комбинацията Imprida НСТ промени в лабораторните показатели са били минимални и в съответствие с фармакологичния механизъм на действие на отделните компоненти. Наличието на валсартан в тройната комбинация отслабва хипокалиемичния ефект на хидрохлоротиазид.

Следващите нежелани реакции, изброени според системено-органи класове по MedDRA и честота, се отнасят за Imprida НСТ (амлодипин/валсартан/НСТ) и поотделно за амлодипин, валсартан и НСТ.

Много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$; много редки: $< 1/10\,000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системено- органи класове	Нежелани реакции	Честота			
		Imprida НСТ	Амлодипин	Валсартан	НСТ
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък	--	--	--	Много редки
	Понижаване на хемоглобина и хематокрита	--	--	С неизвестна честота	--
	Хемолитична анемия	--	--	--	Много редки
	Левкопения	--	Много редки	--	Много редки
	Неутропения	--	--	С неизвестна честота	--
	Тромбоцитопения, понякога с пурпура	--	Много редки	С неизвестна честота	Редки
	Апластична анемия	--	--	--	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	--	Много редки	С неизвестна честота	Много редки

Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести	--	--	--
	Хиперкалциемия	Нечести	--	--	Редки
	Хипергликемия	--	Много редки	--	Редки
	Хиперлипидемия	Нечести	--	--	--
	Хиперурикемия	Нечести	--	--	Чести
	Хипохлоремична алкалоза	--	--	--	Много редки
	Хипокалиемия	Чести	--	--	Много чести
	Хипомагнезиемия	--	--	--	Чести
	Хипонатриемия	Нечести	--	--	Чести
	Влошаване на диабета	--	--	--	Редки
Психични нарушения	Депресия	--	--	--	Редки
	Инсомния/нарушения на съня	Нечести	Нечести	--	Редки
	Промени в настроението	--	Нечести	--	--
Нарушения на нервната система	Координационни нарушения	Нечести	--	--	--
	Замаяност	Чести	Чести	--	Редки
	Постурална замаяност, замаяност при усилие	Нечести	--	--	--
	Дисгеузия	Нечести	Нечести	--	--
	Екстрапирамидна симптоматика	--	С неизвестна честота	--	--
	Главоболие	Чести	Чести	--	Редки
	Хипертония	--	Много редки	--	--
	Летаргия	Нечести	--	--	--
	Парестезии	Нечести	Нечести	--	Редки
	Периферна невропатия, невропатия	Нечести	Много редки	--	--
	Сомнолентност	Нечести	Чести	--	--
	Синкоп	Нечести	Нечести	--	--
	Тремор	--	Нечести	--	--
Нарушения на очите	Остра затвореногълна глаукома	--	--	--	С неизвестна честота
	Зрително увреждане	Нечести	Нечести	--	Редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	--	Нечести	--	--
	Световъртеж	Нечести	--	Нечести	--
Сърдечни нарушения	Палпитации	--	Чести	--	--
	Тахикардия	Нечести	--	--	--
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	--	Много редки	--	Редки
	Миокарден инфаркт	--	Много редки	--	--

Съдови нарушения	Почервявяване	--	Чести	--	--
	Хипотония	Чести	Нечести	--	--
	Ортостатична хипотония	Нечести	--	--	Чести
	Флебит, тромбофлебит	Нечести	--	--	--
	Васкулит	--	Много редки	С неизвестна честота	--
Респираторни, гръдни и медиастиални нарушения	Кашлица	Нечести	Много редки	Нечести	--
	Диспнея	Нечести	Нечести	--	--
	Респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит	--	--	--	Много редки
	Ринит	--	Нечести	--	--
	Възпалено гърло	Нечести	--	--	--
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема	Нечести	Чести	Нечести	Редки
	Лош дъх	Нечести	--	--	--
	Промени в чревната перисталтика	--	Нечести	--	--
	Запек	--	--	--	Редки
	Понижен апетит	--	--	--	Чести
	Диария	Нечести	Нечести	--	Редки
	Сухота в устата	Нечести	Нечести	--	--
	Диспепсия	Чести	Нечести	--	--
	Гастрит	--	Много редки	--	--
	Хиперплазия на венците	--	Много редки	--	--
	Гадене	Нечести	Чести	--	Чести
	Панкреатит	--	Много редки	--	Много редки
	Повръщане	Нечести	Нечести	--	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими, повишаване на серумния билирубин	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Хепатит	--	Много редки	--	--
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	--	Много редки	--	Редки

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia	--	Нечести	--	
	Ангиоедем	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес	--	--	--	Много редки
	Еритема мултиформе	--	Много редки	--	С неизвестна честота
	Екзантем	--	Нечести	--	--
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести	--	--
	Реакции на свръхчувствителност*	--	--	--	Редки
	Пруритус	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Пурпура	--	Нечести	--	Rare
	Обрив	--	Нечести	С неизвестна честота	Чести
	Обезцветяване на кожата	--	Нечести	--	--
	Уртикария и други видове обрив	--	Много редки	--	Чести
	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза	--	--	--	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	--	Нечести	--	--
	Болки в гърба	Нечести	Нечести	--	--
	Оток на ставите	Нечести	--	--	--
	Мускулни спазми	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Мускулна слабост	Нечести	--	--	--
	Миалгия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Болки в крайниците	Нечести	--	--	--

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишаване на серумния креатинин	Нечести	--	С неизвестна честота	--
	Микционни нарушения		Нечести		
	Никтурия	--	Нечести	--	--
	Полакиурия	Чести	Нечести		
	Бъбречна дисфункция	--	--	--	С неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност	Нечести	--	--	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	--	--	С неизвестна честота	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести	--	Чести
	Гинекомастия		Нечести	--	--
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Абазия, нарушения в походката	Нечести	--	--	--
	Астения	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Дискомфорт, неразположение	Нечести	Нечести	--	--
	Умора	Чести	Чести	Нечести	--
	Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето	Нечести	Нечести	--	--
	Оток	Чести	Чести	--	--
	Болка	--	Нечести	--	--
	Пирексия	--	--	--	С неизвестна честота
Изследвания	Повишаване на липидите		--		Много чести
	Повишаване на уреята в кръвта	Нечести	--	--	--
	Повишаване на пикочната киселина в кръвта	Нечести	--	--	
	Глюкозурия				Редки
	Понижаване на серумния калий	Нечести	--	--	--
	Повишаване на серумния калий	--	--	С неизвестна честота	--
	Надаване на тегло	Нечести	Нечести	--	--
	Спадане на тегло	--	Нечести	--	--

* Вж. точка 4.4 “Фоточувствителност”

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит със случаи на предозиране с Imprida НСТ. Главният симптом на предозиране с валсартан вероятно е изразена хипотония и замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход при предозиране с амлодипин.

Лечение

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Клинично значимата хипотония поради предозиране на Imprida НСТ изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често мониториране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Амлодипин

Ако продуктът е погълнат наскоро могат да се обсъждат стимулиране на повръщането или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значимо намалява абсорбцията на продукта. Амлодипин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Валсартан

Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Хидрохлоротиазид

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Не е установена степента на очистиране на хидрохлоротиазид при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинации на ангиотензин II рецепторни блокери (валсартан), с дихидропиридинови деривати (амлодипин) и тиазидни диуретици (хидрохлоротиазид), АТС код: C09DX01, валсартан, амлодипин и хидрохлоротиазид.

Imprida НСТ е комбинация от три антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм на контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, валсартан към класа на ангиотензин II рецепторните блокери а хидрохлоротиазид към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Imprida НСТ е изпитван в двойно-сляпо, активно контролирано проучване при пациенти с хипертония. Общо 2 271 пациенти с умерена до тежка хипертония (средното изходно систолно/диастолно артериално налягане е било 170/107 mmHg) са лекувани с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид 10 mg/320 mg/25 mg, валсартан/хидрохлоротиазид 320 mg/25 mg, амлодипин/валсартан 10 mg/320 mg или хидрохлоротиазид/амлодипин 25 mg/10 mg.

В началото на проучването на пациентите са назначени по-ниски дози от предписаните им терапевтични комбинации и впоследствие на 2 седмица са титрирани до пълните им терапевтични дози.

На 8 седмица средното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане е 39,7/24,7 mmHg с Imprida НСТ, 32,0/19,7 mmHg с валсартан/хидрохлоротиазид 33,5/21,5 mmHg с амлодипин/валсартан и 31,5/19,5 mmHg с амлодипин/хидрохлоротиазид. Тройната комбинация превъзхожда статистически значимо всяка една от трите двойни комбинации в понижаването на диастолното и систолното артериално налягане. Понижаването на систолното/диастолното артериално налягане с Imprida НСТ е с 7,6/5,0 mmHg по-голямо, отколкото с валсартан/хидрохлоротиазид, с 6,2/3,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/валсартан и с 8,2/5,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/хидрохлоротиазид. Оптималният антихипертензивен ефект се постига след 2 седмичен прием на максималната доза Imprida НСТ. Статистически по-голям процент пациенти постигат контрол върху артериалното си налягане (<140/90 mmHg) с Imprida НСТ (71%) в сравнение с всяка една от трите двойни комбинации (45-54%) ($p < 0,0001$).

В подгрупа от 283 пациенти, фокусирана върху амбулаторното мониториране на артериалното налягане, клинично и статистически по-голямо понижение на 24-часовото систолно и диастолно артериално налягане се наблюдава при лечение с тройната комбинация спрямо валсартан/хидрохлоротиазид, валсартан/амлодипин и хидрохлоротиазид/амлодипин.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на Imprida НСТ инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане. Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в старческа възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокатор. Той въздейства селективно върху AT_1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II.

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При редовен прием максимума в редуцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици.

Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na⁺Cl⁻ симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl⁻, и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазмения обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Imprida НСТ във всички подгрупи на педиатричната популация с есенциална хипертония. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Линейност

Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид имат линейна фармакокинетика.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

След перорално приложение на Imprida НСТ при здрави възрастни пикови плазмени концентрации на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид се достигат съответно за 6-8 часа, 3 часа и 2 часа. Скоростта и степента на абсорбцията на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид при Imprida НСТ са същите, както при прилагането им самостоятелно.

Амлодипин

Абсорбция: След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикова плазмена концентрация се достига за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания с амлодипин показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Метаболизъм: Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити.

Екскреция: Елиминирането на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарни плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. 10% от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

Валсартан

Абсорбция: След перорално приложение на валсартан пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (определена чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите приемали лекарството след нахранване и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче не се съпътства от клинично значима редукция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема на гладно или след нахранване.

Разпределение: Стационарният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя широко в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин.

Метаболизъм: Валсартан не се метаболизира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява под формата на метаболити. В плазмата е установен хидроксид метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Екскреция: Валсартан се елиминира основно с фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено съединение. След интравенозно приложение плазменния клирънс на валсартан е приблизително 2 l/h, а бъбречния клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция: Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (t_{max} около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

Разпределение: Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече, отколкото в плазмата.

Метаболизъм: Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество.

Елиминиране: Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Специални популации

Педиатрични пациенти (на възраст под 18 години)

Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Времето за достигане на пикова плазмена концентрация на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. Има тенденция при пациентите в старческа възраст клирънса на амлодипин да намалява, което води до покачване на площта под кривата (AUC) и полуживота на елиминиране. Средната системна AUC за валсартан е по висока със 70% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти, поради тази причина е необходимо внимание при повишаване на дозата.

Системната експозиция на валсартан е леко повишена при пациентите в старческа възраст в сравнение с младите пациенти, но това няма никакво клинично значение.

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Тъй като трите вещества се понасят еднакво добре както от по-младите пациенти, така и от пациентите в старческа възраст се препоръчва нормална схема на прилагане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция. Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е само около 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция към валсартан.

Поради тази причина пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане могат да приемат обичайната начална доза (вж. точка 4.2 и 4.4).

При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или на диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин с последващо покачване на AUC с приблизително 40-60%. При пациенти с леко до умерено хронично чернодробно заболяване експозицията към валсартан (определена чрез стойностите на AUC) е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групирани по възраст, пол и тегло). Поради валсартановата компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациентите с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В редица предклинични проучвания за безопасност с амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, валсартан/хидрохлоротиазид, амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Imprida НСТ), проведени при различни животински видове, липсват доказателства за системна или органна токсичност, които да окажат негативно влияние върху клиничната употреба на Imprida НСТ при хора.

Предклинични проучвания за безопасност с продължителност до 13 седмици са проведени с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове. Комбинацията води до очаквано понижение на показателите на червената кръвна редица (еритроцити, хемоглобин, хематокрит и ретикулоцити), повишаване на серумната урея, повишаване на серумния креатинин, повишаване на серумния калий, юкстагломеруларна хиперплазия в бъбрека и фокални ерозии в жлезистия стомах при плъхове. Всички тези промени са обратими след 4-седмичен възстановителен период и се смята, че са вследствие агравирание на фармакологичните ефекти.

Комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид не е изследвана за генотоксичност и карциногенност, тъй като липсват доказателства за някакво взаимодействие между отделните вещества, които са отдавна на пазара. Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид са изследвани поотделно за генотоксичност и карциногенност с негативни резултати.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Валсартан

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмената урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в подобни дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 4000

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC блистери. Един блистер съдържа 7, 10 или 14 филмирани таблетки.

Видове опаковки: 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки.

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 20 опаковки, всяка съдържаща по 14 таблетки.

PVC/PVDC перфорирани еднодозови блистери за болнична употреба:

Видове опаковките: 56, 98 или 280 филмирани таблетки

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 4 опаковки, всяка съдържаща по 70 таблетки.

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/001-012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

15.10.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан (*valsartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бледожълти, овални, двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “VDL” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, при които е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане с комбинацията амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид (НСТ), прилагани като три отделни лекарствени форми или като фиксирана двойна комбинация и отделна лекарствена форма.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Imprida НСТ е една таблетка дневно, за предпочитане сутрин.

Преди да преминат на лечение с Imprida НСТ пациентите трябва да бъдат на фиксирани дози от съответните монокомпоненти, които приемат по същото време. Дозата на Imprida НСТ се определя на база дозите на отделните компоненти от комбинацията в момента на преминаването.

Максималната препоръчвана доза Imprida НСТ е 10 mg/320 mg/25 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради хидрохлоротиазидната компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с анурия (вж. точка 4.3) и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Поради валсартановата компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg и поради тази причина Imprida НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето

Съществува ограничен опит с употребата на Imprida НСТ, особено в максимални дози, при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето. Препоръчва се повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Imprida НСТ в педиатричната популация (пациенти на възраст под 18 години) за показаното лечение на есенциална хипертония.

Начин на приложение

Imprida НСТ може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко количество вода, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, други сулфонамидни производни, дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), анурия и при пациенти на диализа.
- Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

Екссесивна хипотония, включително ортостатична хипотония, се наблюдава при 1,7% от пациентите, лекувани с максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg) спрямо 1,8% при пациентите на валсартан/хидрохлоротиазид (320 mg/25 mg), 0,4% при пациентите на амлодипин/валсартан (10 mg/320 mg) и 0,2% при пациентите на хидрохлоротиазид/амлодипин (25 mg/10 mg) в хода на контролирано изпитване при пациенти с умерена до тежка, неусложнена хипертония.

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Imprida НСТ. Imprida НСТ трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Ако при лечение с Imprida НСТ настъпи екссесивна хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Лечението може да бъде продължено след като се стабилизира артериалното налягане.

Промени в серумните електролити

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В хода на контролираното клинично изпитване на Imprida НСТ при много от пациентите противоположните ефекти на валсартан 320 mg и хидрохлоротиазид 25 mg върху нивата на серумния калий почти се неутрализират взаимно. При други пациенти, единият или другият ефект може да доминира. Периодично, на подходящи интервали от време, трябва да се изследват нивата на серумните електролити с цел откриване на възможни електролитни нарушения.

Периодично изследване на нивата на серумните електролити, по-специално на калия, трябва да се провежда на определени интервали от време с цел откриване на възможни електролитни нарушения, особено при пациенти с други рискови фактори като нарушена бъбречна функция, лечение с други лекарствени продукти или предхождаща анамнеза за електролитни нарушения.

Валсартан

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва съответно да се мониторира.

Хидрохлоротиазид

Лечението с Imprida НСТ трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Imprida НСТ трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Imprida НСТ, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Бъбречно увреждане

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Imprida НСТ се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити (включително на калия), креатинина и пикочната киселина. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или провеждащи диализа (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата на Imprida НСТ при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Стеноза на бъбречна артерия

Няма данни за приложението на Imprida НСТ при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Imprida НСТ при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

Валсартан основно се елиминира непроменен чрез жлъчката, докато амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg, следователно Imprida НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин рецепторни блокери се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщени за валсартан.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA (New York Heart Association Classification), с неискхемична етиология, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаваща се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Необходимо е повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при високата доза Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като съществуващите данните при тази пациентска популация са ограничени.

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти с аортна или митрална клапна стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Бременност

Ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АПРБ се счита за жизнено важно, на пациентките, които планират да забременеят, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с ангиотензин II рецепторния блокер валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система не е активирана. Поради тази причина Imprida HCT не се препоръчва при тази популация.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Поради хидрохлоротиазидната компонента Imprida HCT е противопоказан при симптоматична хиперурикемия. Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Imprida НСТ трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Imprida НСТ възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинкразия, водеща до остра транзитрна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмица след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението.

Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни блокери. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма официални проучвания за взаимодействия на Imprida НСТ с други лекарствени продукти. Следователно, в тази точка е представена информация единствено за известните при отделните активни вещества взаимодействия с други лекарствени продукти.

Важно е да се има предвид, че Imprida НСТ може да засили хипотензивните ефекти на други антихипертензивни средства.

Не се препоръчва едновременно приложение

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Валсартан и НСТ	Литий	При едновременно употреба на АСЕ инхибитори и тиазидни диуретици като хидрохлоротиазид се съобщава за обратимо покачване на серумната литиева концентрация и токсичност. Въпреки липсата на опит с едновременно прилагане на валсартан и литий, комбинацията не се препоръчва. Ако приемът на комбинацията е необходим, се препоръчва внимателен контрол на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).
Валсартан	Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий	Ако се сметне за необходимо едновременно с валсартан да се предпише лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва често мониториране на плазмените нива на калий.
Амлодипин	Грейпфрут или сок от грейпфрут	Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Амлодипин	<i>CYP3A4 инхибитори</i> (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.
	<i>CYP3A4 индуктори</i> (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i> [жълт кантарион])	Няма налични данни относно ефекта на CYP3A4 индукторите върху амлодипин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i>) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с CYP3A4 индуктори.

	<i>Симвастатин</i>	Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.
	<i>Дантролен (инфузия)</i>	При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.
Валсартан и НСТ	<i>Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСВПС</i>	НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II рецепторните блокери, така и на хидрохлоротиазид, когато се прилагат едновременно. Освен това едновременната употреба на Imiprida НСТ и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и повишаване на нивата на серумния калий. Поради тази причина се препоръчва мониториране на бъбречната функция при започване на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.
Валсартан	<i>Инхибитори на ъптейк транспорта (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксния транспортер (ритонавир)</i>	Резултатите от <i>in vitro</i> проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на ъптейк транспорта (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксния транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан.
НСТ	<i>Алкохол, барбитурати или наркотици</i>	Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаващ кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.
	<i>Амантадин</i>	Тиазидните, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.
	<i>Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет</i>	Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетиците като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

<i>Антидиабетни средства (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)</i> – <i>Метформин</i>	Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти. Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.
<i>Бета-блокери и диазоксид</i>	Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на диазоксид.
<i>Циклоспорин</i>	Едновременното прилагане с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.
<i>Цитотоксични средства</i>	Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.
<i>Дигиталисови гликозиди</i>	Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се извият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.
<i>Йодни контрастни вещества</i>	В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.
<i>Йонообменни смоли</i>	Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.
<i>Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на калия</i>	Хипокалиемичните ефекти на хидрохлоротиазид могат да бъдат повишени при съвместно приложение с калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренекортикотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбенексолон, пеницилин G и производни на салициловата киселина или антиаритмици. Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.

Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия	Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.
Лекарствени продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i>	Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i> , по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.
Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)	Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.
Метилдопа	Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.
Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)	Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.
Други антихипертензивни лекарства	Тиазидите потенцират антихипертензивното действие на другите антихипертензивни лекарства (напр. гуанетидин, метилдопа, бета блокери, вазодилататори, блокери на калциевите канали, ACE инхибитори, ARB и Директни Ренинови Инхибитори [ДРИ]).
Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)	Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.
Витамин D и калциеви соли	Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиирани състояния) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

Липса на взаимодействия

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Валсартан	Други (циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид)	При монотерапия с валсартан не се установяват клинично значими взаимодействия със следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид. Някои от тези вещества могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Imprida НСТ (вж. взаимодействия, свързани с НСТ).
Амлодипин	Други	При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АПРБ) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРБ е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, леко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на АПРБ терапията се сметне за жизнено важно, пациенти с планирана бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на АПРБ по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фетотоксичност (намаление на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че се установи експозиция на АПРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

Новородени, чийто майки са приемали АПРБ, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Липсва опит с употребата на Imprida НСТ при бременни. Въз основа на съществуващите данни от проучвания с отделните компоненти, употребата на Imprida НСТ не се препоръчва през първия триместър от бременността и е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан и/или амлодипин по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата. Imprida НСТ не се препоръчва по време на кърмене. Ако Imprida НСТ се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски. Предпочита се алтернативна терапия с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени и преждевременно родени деца.

Фертилитет

Няма клинични проучвания относно влиянието на Imprida НСТ върху фертилитета.

Валсартан

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж.точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се вземе под внимание, че понякога могат да се появят умора и замаяване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Imprida НСТ, представен по-долу се основава на клинични проучвания, проведени с Imprida НСТ и познатите профили на безопасност на отделните компоненти амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид.

Информация за Imprida НСТ

Безопасността на Imprida НСТ е оценена при неговата максимална доза 10 mg/320 mg/25 mg в хода на едно контролирано краткосрочно (8 седмици) клинично проучване с 2 271 пациенти, 582 от които приемат валсартан в комбинация с амлодипин и хидрохлоротиазид. Нежеланите реакции като цяло са били леки и преходни по характер и само в редки случаи са налагали преустановяване на лечението. По време на това активно контролирано клинично изпитване най-честите причини за преустановяване на лечението с Imprida НСТ са били замаяност и хипотония (0,7%).

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване не са наблюдавани значими нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции в сравнение с известните при монотерапия или комбинирана терапия с отделните компоненти.

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване наблюдаваните при комбинацията Imprida НСТ промени в лабораторните показатели са били минимални и в съответствие с фармакологичния механизъм на действие на отделните компоненти. Наличието на валсартан в тройната комбинация отслабва хипокалиемичния ефект на хидрохлоротиазид.

Следващите нежелани реакции, изброени според системно-органи класове по MedDRA и честота, се отнасят за Imprida НСТ (амлодипин/валсартан/НСТ) и поотделно за амлодипин, валсартан и НСТ.

Много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$; много редки: $< 1/10\,000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системо- органи класове	Нежелани реакции	Честота			
		Imprida НСТ	Амлодипин	Валсартан	НСТ
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък	--	--	--	Много редки
	Понижаване на хемоглобина и хематокрита	--	--	С неизвестна честота	--
	Хемолитична анемия	--	--	--	Много редки
	Левкопения	--	Много редки	--	Много редки
	Неутропения	--	--	С неизвестна честота	--
	Тромбоцитопения, понякога с пурпура	--	Много редки	С неизвестна честота	Редки
	Апластична анемия	--	--	--	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	--	Много редки	С неизвестна честота	Много редки

Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести	--	--	--
	Хиперкалциемия	Нечести	--	--	Редки
	Хипергликемия	--	Много редки	--	Редки
	Хиперлипидемия	Нечести	--	--	--
	Хиперурикемия	Нечести	--	--	Чести
	Хипохлоремична алкалоза	--	--	--	Много редки
	Хипокалиемия	Чести	--	--	Много чести
	Хипомагнезиемия	--	--	--	Чести
	Хипонатриемия	Нечести	--	--	Чести
	Влошаване на диабета	--	--	--	Редки
Психични нарушения	Депресия	--	--	--	Редки
	Инсомния/нарушения на съня	Нечести	Нечести	--	Редки
	Промени в настроението	--	Нечести	--	--
Нарушения на нервната система	Координационни нарушения	Нечести	--	--	--
	Замаяност	Чести	Чести	--	Редки
	Постурална замаяност, замаяност при усилие	Нечести	--	--	--
	Дисгеузия	Нечести	Нечести	--	--
	Екстрапирамидна симптоматика	--	С неизвестна честота	--	--
	Главоболие	Чести	Чести	--	Редки
	Хипертония	--	Много редки	--	--
	Летаргия	Нечести	--	--	--
	Парестезии	Нечести	Нечести	--	Редки
	Периферна невропатия, невропатия	Нечести	Много редки	--	--
	Сомнолентност	Нечести	Чести	--	--
	Синкоп	Нечести	Нечести	--	--
	Тремор	--	Нечести	--	--
Нарушения на очите	Остра затвореногълна глаукома	--	--	--	С неизвестна честота
	Зрително увреждане	Нечести	Нечести	--	Редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	--	Нечести	--	--
	Световъртеж	Нечести	--	Нечести	--
Сърдечни нарушения	Палпитации	--	Чести	--	--
	Тахикардия	Нечести	--	--	--
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	--	Много редки	--	Редки
	Миокарден инфаркт	--	Много редки	--	--

Съдови нарушения	Почервявяване	--	Чести	--	--
	Хипотония	Чести	Нечести	--	--
	Ортостатична хипотония	Нечести	--	--	Чести
	Флебит, тромбофлебит	Нечести	--	--	--
	Васкулит	--	Много редки	С неизвестна честота	--
Респираторни, гръдни и медиастиални нарушения	Кашлица	Нечести	Много редки	Нечести	--
	Диспнея	Нечести	Нечести	--	--
	Респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит	--	--	--	Много редки
	Ринит	--	Нечести	--	--
	Възпалено гърло	Нечести	--	--	--
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема	Нечести	Чести	Нечести	Редки
	Лош дъх	Нечести	--	--	--
	Промени в чревната перисталтика	--	Нечести	--	--
	Запек	--	--	--	Редки
	Понижен апетит	--	--	--	Чести
	Диария	Нечести	Нечести	--	Редки
	Сухота в устата	Нечести	Нечести	--	--
	Диспепсия	Чести	Нечести	--	--
	Гастрит	--	Много редки	--	--
	Хиперплазия на венците	--	Много редки	--	--
	Гадене	Нечести	Чести	--	Чести
	Панкреатит	--	Много редки	--	Много редки
	Повръщане	Нечести	Нечести	--	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими, повишаване на серумния билирубин	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Хепатит	--	Много редки	--	--
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	--	Много редки	--	Редки

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia	--	Нечести	--	
	Ангиоедем	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес	--	--	--	Много редки
	Еритема мултиформе	--	Много редки	--	С неизвестна честота
	Екзантем	--	Нечести	--	--
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести	--	--
	Реакции на свръхчувствителност*	--	--	--	Редки
	Пруритус	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Пурпура	--	Нечести	--	Rare
	Обрив	--	Нечести	С неизвестна честота	Чести
	Обезцветяване на кожата	--	Нечести	--	--
	Уртикария и други видове обрив	--	Много редки	--	Чести
	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза	--	--	--	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	--	Нечести	--	--
	Болки в гърба	Нечести	Нечести	--	--
	Оток на ставите	Нечести	--	--	--
	Мускулни спазми	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Мускулна слабост	Нечести	--	--	--
	Миалгия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Болки в крайниците	Нечести	--	--	--

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишаване на серумния креатинин	Нечести	--	С неизвестна честота	--
	Микционни нарушения		Нечести		
	Никтурия	--	Нечести	--	--
	Полакиурия	Чести	Нечести		
	Бъбречна дисфункция	--	--	--	С неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност	Нечести	--	--	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	--	--	С неизвестна честота	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести	--	Чести
	Гинекомастия		Нечести	--	--
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Абазия, нарушения в походката	Нечести	--	--	--
	Астения	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Дискомфорт, неразположение	Нечести	Нечести	--	--
	Умора	Чести	Чести	Нечести	--
	Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето	Нечести	Нечести	--	--
	Оток	Чести	Чести	--	--
	Болка	--	Нечести	--	--
	Пирексия	--	--	--	С неизвестна честота
Изследвания	Повишаване на липидите		--		Много чести
	Повишаване на уреята в кръвта	Нечести	--	--	--
	Повишаване на пикочната киселина в кръвта	Нечести	--	--	
	Глюкозурия				Редки
	Понижаване на серумния калий	Нечести	--	--	--
	Повишаване на серумния калий	--	--	С неизвестна честота	--
	Надаване на тегло	Нечести	Нечести	--	--
	Спадане на тегло	--	Нечести	--	--

* Вж. точка 4.4 “Фоточувствителност”

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит със случаи на предозиране с Imprida НСТ. Главният симптом на предозиране с валсартан вероятно е изразена хипотония и замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход при предозиране с амлодипин.

Лечение

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Клинично значимата хипотония поради предозиране на Imprida НСТ изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често мониториране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Амлодипин

Ако продуктът е погълнат наскоро могат да се обсъждат стимулиране на повръщането или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значимо намалява абсорбцията на продукта. Амлодипин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Валсартан

Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Хидрохлоротиазид

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Не е установена степента на очистиране на хидрохлоротиазид при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинации на ангиотензин II рецепторни блокери (валсартан), с дихидропиридинови деривати (амлодипин) и тиазидни диуретици (хидрохлоротиазид), АТС код: C09DX01, валсартан, амлодипин и хидрохлоротиазид.

Imprida НСТ е комбинация от три антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм на контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, валсартан към класа на ангиотензин II рецепторните блокери а хидрохлоротиазид към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Imprida НСТ е изпитван в двойно-сляпо, активно контролирано проучване при пациенти с хипертония. Общо 2 271 пациенти с умерена до тежка хипертония (средното изходно систолно/диастолно артериално налягане е било 170/107 mmHg) са лекувани с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид 10 mg/320 mg/25 mg, валсартан/хидрохлоротиазид 320 mg/25 mg, амлодипин/валсартан 10 mg/320 mg или хидрохлоротиазид/амлодипин 25 mg/10 mg.

В началото на проучването на пациентите са назначени по-ниски дози от предписаните им терапевтични комбинации и впоследствие на 2 седмица са титрирани до пълните им терапевтични дози.

На 8 седмица средното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане е 39,7/24,7 mmHg с Imprida НСТ, 32,0/19,7 mmHg с валсартан/хидрохлоротиазид 33,5/21,5 mmHg с амлодипин/валсартан и 31,5/19,5 mmHg с амлодипин/хидрохлоротиазид. Тройната комбинация превъзхожда статистически значимо всяка една от трите двойни комбинации в понижаването на диастолното и систолното артериално налягане. Понижаването на систолното/диастолното артериално налягане с Imprida НСТ е с 7,6/5,0 mmHg по-голямо, отколкото с валсартан/хидрохлоротиазид, с 6,2/3,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/валсартан и с 8,2/5,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/хидрохлоротиазид. Оптималният антихипертензивен ефект се постига след 2 седмичен прием на максималната доза Imprida НСТ. Статистически по-голям процент пациенти постигат контрол върху артериалното си налягане (<140/90 mmHg) с Imprida НСТ (71%) в сравнение с всяка една от трите двойни комбинации (45-54%) ($p < 0,0001$).

В подгрупа от 283 пациенти, фокусирана върху амбулаторното мониториране на артериалното налягане, клинично и статистически по-голямо понижение на 24-часовото систолно и диастолно артериално налягане се наблюдава при лечение с тройната комбинация спрямо валсартан/хидрохлоротиазид, валсартан/амлодипин и хидрохлоротиазид/амлодипин.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на Imprida НСТ инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане. Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в старческа възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокатор. Той въздейства селективно върху AT_1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II.

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При редовен прием максимума в редуцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици.

Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na⁺Cl⁻ симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl⁻, и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазмения обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Imprida НСТ във всички подгрупи на педиатричната популация с есенциална хипертония. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Линейност

Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид имат линейна фармакокинетика.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

След перорално приложение на Imprida НСТ при здрави възрастни пикови плазмени концентрации на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид се достигат съответно за 6-8 часа, 3 часа и 2 часа. Скоростта и степента на абсорбцията на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид при Imprida НСТ са същите, както при прилагането им самостоятелно.

Амлодипин

Абсорбция: След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикова плазмена концентрация се достига за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания с амлодипин показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Метаболизъм: Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити.

Екскреция: Елиминирането на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарни плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. 10% от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

Валсартан

Абсорбция: След перорално приложение на валсартан пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (определена чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите приемали лекарството след нахранване и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче не се съпътства от клинично значима редукция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема на гладно или след нахранване.

Разпределение: Стационарният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя широко в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин.

Метаболизъм: Валсартан не се метаболизира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява под формата на метаболити. В плазмата е установен хидроксид метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Екскреция: Валсартан се елиминира основно с фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено съединение. След интравенозно приложение плазменния клирънс на валсартан е приблизително 2 l/h, а бъбречния клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция: Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (t_{max} около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

Разпределение: Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече, отколкото в плазмата.

Метаболизъм: Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество.

Елиминиране: Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Специални популации

Педиатрични пациенти (на възраст под 18 години)

Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Времето за достигане на пикова плазмена концентрация на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. Има тенденция при пациентите в старческа възраст клирънса на амлодипин да намалява, което води до покачване на площта под кривата (AUC) и полуживота на елиминиране. Средната системна AUC за валсартан е по висока със 70% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти, поради тази причина е необходимо внимание при повишаване на дозата.

Системната експозиция на валсартан е леко повишена при пациентите в старческа възраст в сравнение с младите пациенти, но това няма никакво клинично значение.

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Тъй като трите вещества се понасят еднакво добре както от по-младите пациенти, така и от пациентите в старческа възраст се препоръчва нормална схема на прилагане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция. Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е само около 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция към валсартан.

Поради тази причина пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане могат да приемат обичайната начална доза (вж. точка 4.2 и 4.4).

При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или на диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин с последващо покачване на AUC с приблизително 40-60%. При пациенти с леко до умерено хронично чернодробно заболяване експозицията към валсартан (определена чрез стойностите на AUC) е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групирани по възраст, пол и тегло). Поради валсартановата компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациентите с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В редица предклинични проучвания за безопасност с амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, валсартан/хидрохлоротиазид, амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Imprida НСТ), проведени при различни животински видове, липсват доказателства за системна или органна токсичност, които да окажат негативно влияние върху клиничната употреба на Imprida НСТ при хора.

Предклинични проучвания за безопасност с продължителност до 13 седмици са проведени с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове. Комбинацията води до очаквано понижение на показателите на червената кръвна редица (еритроцити, хемоглобин, хематокрит и ретикулоцити), повишаване на серумната урея, повишаване на серумния креатинин, повишаване на серумния калий, юкстагломеруларна хиперплазия в бъбрека и фокални ерозии в жлезистия стомах при плъхове. Всички тези промени са обратими след 4-седмичен възстановителен период и се смята, че са вследствие агравирание на фармакологичните ефекти.

Комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид не е изследвана за генотоксичност и карциногенност, тъй като липсват доказателства за някакво взаимодействие между отделните вещества, които са отдавна на пазара. Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид са изследвани поотделно за генотоксичност и карциногенност с негативни резултати.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Валсартан

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмената урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в подобни дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза

Макрогол 4000

Талк

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC блистери. Един блистер съдържа 7, 10 или 14 филмирани таблетки.

Видове опаковки: 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки.

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 20 опаковки, всяка съдържаща по 14 таблетки.

PVC/PVDC перфорирани еднодозови блистери за болнична употреба:

Видове опаковките: 56, 98 или 280 филмирани таблетки

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 4 опаковки, всяка съдържаща по 70 таблетки.

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/013-024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

15.10.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан (*valsartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Жълти, овални, двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “VEL” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, при които е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане с комбинацията амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид (НСТ), прилагани като три отделни лекарствени форми или като фиксирана двойна комбинация и отделна лекарствена форма.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Imprida НСТ е една таблетка дневно, за предпочитане сутрин.

Преди да преминат на лечение с Imprida НСТ пациентите трябва да бъдат на фиксирани дози от съответните монокомпоненти, които приемат по същото време. Дозата на Imprida НСТ се определя на база дозите на отделните компоненти от комбинацията в момента на преминаването.

Максималната препоръчвана доза Imprida НСТ е 10 mg/320 mg/25 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради хидрохлоротиазидната компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с анурия (вж. точка 4.3) и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Поради валсартановата компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg и поради тази причина Imprida НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето

Съществува ограничен опит с употребата на Imprida НСТ, особено в максимални дози, при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето. Препоръчва се повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Imprida НСТ в педиатричната популация (пациенти на възраст под 18 години) за показаното лечение на есенциална хипертония.

Начин на приложение

Imprida НСТ може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко количество вода, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, други сулфонамидни производни, дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), анурия и при пациенти на диализа.
- Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

Екссесивна хипотония, включително ортостатична хипотония, се наблюдава при 1,7% от пациентите, лекувани с максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg) спрямо 1,8% при пациентите на валсартан/хидрохлоротиазид (320 mg/25 mg), 0,4% при пациентите на амлодипин/валсартан (10 mg/320 mg) и 0,2% при пациентите на хидрохлоротиазид/амлодипин (25 mg/10 mg) в хода на контролирано изпитване при пациенти с умерена до тежка, неусложнена хипертония.

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Imprida НСТ. Imprida НСТ трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Ако при лечение с Imprida НСТ настъпи екссесивна хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Лечението може да бъде продължено след като се стабилизира артериалното налягане.

Промени в серумните електролити

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В хода на контролираното клинично изпитване на Imprida НСТ при много от пациентите противоположните ефекти на валсартан 320 mg и хидрохлоротиазид 25 mg върху нивата на серумния калий почти се неутрализират взаимно. При други пациенти, единият или другият ефект може да доминира. Периодично, на подходящи интервали от време, трябва да се изследват нивата на серумните електролити с цел откриване на възможни електролитни нарушения.

Периодично изследване на нивата на серумните електролити, по-специално на калия, трябва да се провежда на определени интервали от време с цел откриване на възможни електролитни нарушения, особено при пациенти с други рискови фактори като нарушена бъбречна функция, лечение с други лекарствени продукти или предхождаща анамнеза за електролитни нарушения.

Валсартан

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва съответно да се мониторират.

Хидрохлоротиазид

Лечението с Imprida НСТ трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагниезия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Imprida НСТ трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Imprida НСТ, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Бъбречно увреждане

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Imprida НСТ се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити (включително на калия), креатинина и пикочната киселина. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или провеждащи диализа (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата на Imprida НСТ при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Стеноза на бъбречна артерия

Няма данни за приложението на Imprida НСТ при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Imprida НСТ при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

Валсартан основно се елиминира непроменен чрез жлъчката, докато амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg, следователно Imprida НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин рецепторни блокери се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщени за валсартан.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA (New York Heart Association Classification), с неискхемична етиология, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаваща се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Необходимо е повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при високата доза Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като съществуващите данните при тази пациентска популация са ограничени.

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти с аортна или митрална клапна стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Бременност

Ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АПРБ се счита за жизнено важно, на пациентките, които планират да забременеят, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с ангиотензин II рецепторния блокер валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система не е активирана. Поради тази причина Imprida HCT не се препоръчва при тази популация.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Поради хидрохлоротиазидната компонента Imprida HCT е противопоказан при симптоматична хиперурикемия. Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Imprida НСТ трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Imprida НСТ възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинкразия, водеща до остра транзитрна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмица след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението.

Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни блокери. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма официални проучвания за взаимодействия на Imprida НСТ с други лекарствени продукти. Следователно, в тази точка е представена информация единствено за известните при отделните активни вещества взаимодействия с други лекарствени продукти.

Важно е да се има предвид, че Imprida НСТ може да засили хипотензивните ефекти на други антихипертензивни средства.

Не се препоръчва едновременно приложение

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Валсартан и НСТ	Литий	При едновременно употреба на АСЕ инхибитори и тиазидни диуретици като хидрохлоротиазид се съобщава за обратимо покачване на серумната литиева концентрация и токсичност. Въпреки липсата на опит с едновременно прилагане на валсартан и литий, комбинацията не се препоръчва. Ако приемът на комбинацията е необходим, се препоръчва внимателен контрол на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).
Валсартан	Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий	Ако се сметне за необходимо едновременно с валсартан да се предпише лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва често мониториране на плазмените нива на калий.
Амлодипин	Грейпфрут или сок от грейпфрут	Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Амлодипин	<i>CYP3A4</i> инхибитори (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени <i>CYP3A4</i> инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.
	<i>CYP3A4</i> индуктори (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i> [жълт кантарион])	Няма налични данни относно ефекта на <i>CYP3A4</i> индукторите върху амлодипин. Едновременната употреба на <i>CYP3A4</i> индуктори (напр. рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i>) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с <i>CYP3A4</i> индуктори.

	<i>Симвастатин</i>	Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.
	<i>Дантролен (инфузия)</i>	При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.
Валсартан и НСТ	<i>Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСВПС</i>	НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II рецепторните блокери, така и на хидрохлоротиазид, когато се прилагат едновременно. Освен това едновременната употреба на Imiprida НСТ и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и повишаване на нивата на серумния калий. Поради тази причина се препоръчва мониториране на бъбречната функция при започване на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.
Валсартан	<i>Инхибитори на ъптейк транспортера (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксния транспортер (ритонавир)</i>	Резултатите от <i>in vitro</i> проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на ъптейк транспортера (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксния транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан.
НСТ	<i>Алкохол, барбитурати или наркотици</i>	Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаващ кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.
	<i>Амантадин</i>	Тиазидните, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.
	<i>Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет</i>	Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетиците като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

<i>Антидиабетни средства (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)</i> – <i>Метформин</i>	Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти. Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.
<i>Бета-блокери и диазоксид</i>	Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на диазоксид.
<i>Циклоспорин</i>	Едновременното прилагане с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.
<i>Цитотоксични средства</i>	Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.
<i>Дигиталисови гликозиди</i>	Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагниземия могат да се извият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.
<i>Йодни контрастни вещества</i>	В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.
<i>Йонообменни смоли</i>	Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.
<i>Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на калия</i>	Хипокалиемичните ефекти на хидрохлоротиазид могат да бъдат повишени при съвместно приложение с калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренекортикотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбенексолон, пеницилин G и производни на салициловата киселина или антиаритмици. Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.

Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия	Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.
Лекарствени продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i>	Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i> , по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.
Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)	Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.
Метилдопа	Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.
Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)	Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.
Други антихипертензивни лекарства	Тиазидите потенцират антихипертензивното действие на другите антихипертензивни лекарства (напр. гуанетидин, метилдопа, бета блокери, вазодилататори, блокери на калциевите канали, ACE инхибитори, ARB и Директни Ренинови Инхибитори [ДРИ]).
Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)	Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.
Витамин D и калциеви соли	Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиирани състояния) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

Липса на взаимодействия

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Валсартан	<i>Други</i> (циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид)	При монотерапия с валсартан не се установяват клинично значими взаимодействия със следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид. Някои от тези вещества могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Imprida НСТ (вж. взаимодействия, свързани с НСТ).
Амлодипин	<i>Други</i>	При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АПРБ) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРБ е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, леко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на АПРБ терапията се сметне за жизнено важно, пациенти с планирана бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на АПРБ по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фетотоксичност (намаление на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че се установи експозиция на АПРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

Новородени, чийто майки са приемали АПРБ, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Липсва опит с употребата на Imprida НСТ при бременни. Въз основа на съществуващите данни от проучвания с отделните компоненти, употребата на Imprida НСТ не се препоръчва през първия триместър от бременността и е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан и/или амлодипин по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата. Imprida НСТ не се препоръчва по време на кърмене. Ако Imprida НСТ се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски. Предпочита се алтернативна терапия с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени и преждевременно родени деца.

Фертилитет

Няма клинични проучвания относно влиянието на Imprida НСТ върху фертилитета.

Валсартан

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж.точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се вземе под внимание, че понякога могат да се появят умора и замаяване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Imprida НСТ, представен по-долу се основава на клинични проучвания, проведени с Imprida НСТ и познатите профили на безопасност на отделните компоненти амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид.

Информация за Imprida НСТ

Безопасността на Imprida НСТ е оценена при неговата максимална доза 10 mg/320 mg/25 mg в хода на едно контролирано краткосрочно (8 седмици) клинично проучване с 2 271 пациенти, 582 от които приемат валсартан в комбинация с амлодипин и хидрохлоротиазид. Нежеланите реакции като цяло са били леки и преходни по характер и само в редки случаи са налагали преустановяване на лечението. По време на това активно контролирано клинично изпитване най-честите причини за преустановяване на лечението с Imprida НСТ са били замаяност и хипотония (0,7%).

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване не са наблюдавани значими нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции в сравнение с известните при монотерапия или комбинирана терапия с отделните компоненти.

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване наблюдаваните при комбинацията Imprida НСТ промени в лабораторните показатели са били минимални и в съответствие с фармакологичния механизъм на действие на отделните компоненти. Наличието на валсартан в тройната комбинация отслабва хипокалиемичния ефект на хидрохлоротиазид.

Следващите нежелани реакции, изброени според системено-органи класове по MedDRA и честота, се отнасят за Imprida НСТ (амлодипин/валсартан/НСТ) и поотделно за амлодипин, валсартан и НСТ.

Много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$; много редки: $< 1/10\,000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системо- органи класове	Нежелани реакции	Честота			
		Imprida НСТ	Амлодипин	Валсартан	НСТ
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък	--	--	--	Много редки
	Понижаване на хемоглобина и хематокрита	--	--	С неизвестна честота	--
	Хемолитична анемия	--	--	--	Много редки
	Левкопения	--	Много редки	--	Много редки
	Неутропения	--	--	С неизвестна честота	--
	Тромбоцитопения, понякога с пурпура	--	Много редки	С неизвестна честота	Редки
	Апластична анемия	--	--	--	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	--	Много редки	С неизвестна честота	Много редки

Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести	--	--	--
	Хиперкалциемия	Нечести	--	--	Редки
	Хипергликемия	--	Много редки	--	Редки
	Хиперлипидемия	Нечести	--	--	--
	Хиперурикемия	Нечести	--	--	Чести
	Хипохлоремична алкалоза	--	--	--	Много редки
	Хипокалиемия	Чести	--	--	Много чести
	Хипомагнезиемия	--	--	--	Чести
	Хипонатриемия	Нечести	--	--	Чести
	Влошаване на диабета	--	--	--	Редки
Психични нарушения	Депресия	--	--	--	Редки
	Инсомния/нарушения на съня	Нечести	Нечести	--	Редки
	Промени в настроението	--	Нечести	--	--
Нарушения на нервната система	Координационни нарушения	Нечести	--	--	--
	Замаяност	Чести	Чести	--	Редки
	Постурална замаяност, замаяност при усилие	Нечести	--	--	--
	Дисгеузия	Нечести	Нечести	--	--
	Екстрапирамидна симптоматика	--	С неизвестна честота	--	--
	Главоболие	Чести	Чести	--	Редки
	Хипертония	--	Много редки	--	--
	Летаргия	Нечести	--	--	--
	Парестезии	Нечести	Нечести	--	Редки
	Периферна невропатия, невропатия	Нечести	Много редки	--	--
	Сомнолентност	Нечести	Чести	--	--
	Синкоп	Нечести	Нечести	--	--
	Тремор	--	Нечести	--	--
Нарушения на очите	Остра затвореногълна глаукома	--	--	--	С неизвестна честота
	Зрително увреждане	Нечести	Нечести	--	Редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	--	Нечести	--	--
	Световъртеж	Нечести	--	Нечести	--
Сърдечни нарушения	Палпитации	--	Чести	--	--
	Тахикардия	Нечести	--	--	--
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	--	Много редки	--	Редки
	Миокарден инфаркт	--	Много редки	--	--

Съдови нарушения	Почервявяване	--	Чести	--	--
	Хипотония	Чести	Нечести	--	--
	Ортостатична хипотония	Нечести	--	--	Чести
	Флебит, тромбофлебит	Нечести	--	--	--
	Васкулит	--	Много редки	С неизвестна честота	--
Респираторни, гръдни и медиастиални нарушения	Кашлица	Нечести	Много редки	Нечести	--
	Диспнея	Нечести	Нечести	--	--
	Респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит	--	--	--	Много редки
	Ринит	--	Нечести	--	--
	Възпалено гърло	Нечести	--	--	--
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема	Нечести	Чести	Нечести	Редки
	Лош дъх	Нечести	--	--	--
	Промени в чревната перисталтика	--	Нечести	--	--
	Запек	--	--	--	Редки
	Понижен апетит	--	--	--	Чести
	Диария	Нечести	Нечести	--	Редки
	Сухота в устата	Нечести	Нечести	--	--
	Диспепсия	Чести	Нечести	--	--
	Гастрит	--	Много редки	--	--
	Хиперплазия на венците	--	Много редки	--	--
	Гадене	Нечести	Чести	--	Чести
	Панкреатит	--	Много редки	--	Много редки
	Повръщане	Нечести	Нечести	--	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими, повишаване на серумния билирубин	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Хепатит	--	Много редки	--	--
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	--	Много редки	--	Редки

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia	--	Нечести	--	
	Ангиоедем	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес	--	--	--	Много редки
	Еритема мултиформе	--	Много редки	--	С неизвестна честота
	Екзантем	--	Нечести	--	--
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести	--	--
	Реакции на свръхчувствителност*	--	--	--	Редки
	Пруритус	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Пурпура	--	Нечести	--	Rare
	Обрив	--	Нечести	С неизвестна честота	Чести
	Обезцветяване на кожата	--	Нечести	--	--
	Уртикария и други видове обрив	--	Много редки	--	Чести
	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза	--	--	--	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	--	Нечести	--	--
	Болки в гърба	Нечести	Нечести	--	--
	Оток на ставите	Нечести	--	--	--
	Мускулни спазми	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Мускулна слабост	Нечести	--	--	--
	Миалгия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Болки в крайниците	Нечести	--	--	--

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишаване на серумния креатинин	Нечести	--	С неизвестна честота	--
	Микционни нарушения		Нечести		
	Никтурия	--	Нечести	--	--
	Полакиурия	Чести	Нечести		
	Бъбречна дисфункция	--	--	--	С неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност	Нечести	--	--	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	--	--	С неизвестна честота	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести	--	Чести
	Гинекомастия		Нечести	--	--
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Абазия, нарушения в походката	Нечести	--	--	--
	Астения	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Дискомфорт, неразположение	Нечести	Нечести	--	--
	Умора	Чести	Чести	Нечести	--
	Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето	Нечести	Нечести	--	--
	Оток	Чести	Чести	--	--
	Болка	--	Нечести	--	--
	Пирексия	--	--	--	С неизвестна честота
Изследвания	Повишаване на липидите		--		Много чести
	Повишаване на уреята в кръвта	Нечести	--	--	--
	Повишаване на пикочната киселина в кръвта	Нечести	--	--	
	Глюкозурия				Редки
	Понижаване на серумния калий	Нечести	--	--	--
	Повишаване на серумния калий	--	--	С неизвестна честота	--
	Надаване на тегло	Нечести	Нечести	--	--
	Спадане на тегло	--	Нечести	--	--

* Вж. точка 4.4 “Фоточувствителност”

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит със случаи на предозиране с Imprida НСТ. Главният симптом на предозиране с валсартан вероятно е изразена хипотония и замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход при предозиране с амлодипин.

Лечение

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Клинично значимата хипотония поради предозиране на Imprida НСТ изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често мониториране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Амлодипин

Ако продуктът е погълнат наскоро могат да се обсъждат стимулиране на повръщането или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значимо намалява абсорбцията на продукта. Амлодипин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Валсартан

Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Хидрохлоротиазид

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Не е установена степента на очистване на хидрохлоротиазид при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинации на ангиотензин II рецепторни блокери (валсартан), с дихидропиридинови деривати (амлодипин) и тиазидни диуретици (хидрохлоротиазид), АТС код: C09DX01, валсартан, амлодипин и хидрохлоротиазид.

Imprida НСТ е комбинация от три антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм на контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, валсартан към класа на ангиотензин II рецепторните блокери а хидрохлоротиазид към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Imprida НСТ е изпитван в двойно-сляпо, активно контролирано проучване при пациенти с хипертония. Общо 2 271 пациенти с умерена до тежка хипертония (средното изходно систолно/диастолно артериално налягане е било 170/107 mmHg) са лекувани с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид 10 mg/320 mg/25 mg, валсартан/хидрохлоротиазид 320 mg/25 mg, амлодипин/валсартан 10 mg/320 mg или хидрохлоротиазид/амлодипин 25 mg/10 mg.

В началото на проучването на пациентите са назначени по-ниски дози от предписаните им терапевтични комбинации и впоследствие на 2 седмица са титрирани до пълните им терапевтични дози.

На 8 седмица средното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане е 39,7/24,7 mmHg с Imprida НСТ, 32,0/19,7 mmHg с валсартан/хидрохлоротиазид 33,5/21,5 mmHg с амлодипин/валсартан и 31,5/19,5 mmHg с амлодипин/хидрохлоротиазид. Тройната комбинация превъзхожда статистически значимо всяка една от трите двойни комбинации в понижаването на диастолното и систолното артериално налягане. Понижаването на систолното/диастолното артериално налягане с Imprida НСТ е с 7,6/5,0 mmHg по-голямо, отколкото с валсартан/хидрохлоротиазид, с 6,2/3,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/валсартан и с 8,2/5,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/хидрохлоротиазид. Оптималният антихипертензивен ефект се постига след 2 седмичен прием на максималната доза Imprida НСТ. Статистически по-голям процент пациенти постигат контрол върху артериалното си налягане (<140/90 mmHg) с Imprida НСТ (71%) в сравнение с всяка една от трите двойни комбинации (45-54%) ($p < 0,0001$).

В подгрупа от 283 пациенти, фокусирана върху амбулаторното мониториране на артериалното налягане, клинично и статистически по-голямо понижение на 24-часовото систолно и диастолно артериално налягане се наблюдава при лечение с тройната комбинация спрямо валсартан/хидрохлоротиазид, валсартан/амлодипин и хидрохлоротиазид/амлодипин.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на Imprida НСТ инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане. Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в старческа възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокатор. Той въздейства селективно върху AT_1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II.

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При редовен прием максимума в редуцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици.

Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na⁺Cl⁻ симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl⁻, и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазмения обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Imprida HCT във всички подгрупи на педиатричната популация с есенциална хипертония. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Линейност

Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид имат линейна фармакокинетика.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

След перорално приложение на Imprida HCT при здрави възрастни пикови плазмени концентрации на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид се достигат съответно за 6-8 часа, 3 часа и 2 часа. Скоростта и степента на абсорбцията на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид при Imprida HCT са същите, както при прилагането им самостоятелно.

Амлодипин

Абсорбция: След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикова плазмена концентрация се достига за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания с амлодипин показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Метаболизъм: Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити.

Екскреция: Елиминирането на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарни плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. 10% от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

Валсартан

Абсорбция: След перорално приложение на валсартан пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (определена чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация ($C_{\max}$) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите приемали лекарството след нахранване и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче не се съпътства от клинично значима редукция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема на гладно или след нахранване.

Разпределение: Стационарният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя широко в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин.

Метаболизъм: Валсартан не се метаболизира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява под формата на метаболити. В плазмата е установен хидроксид метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Екскреция: Валсартан се елиминира основно с фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено съединение. След интравенозно приложение плазмения клирънс на валсартан е приблизително 2 l/h, а бъбречния клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция: Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ($t_{\max}$ около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

Разпределение: Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече, отколкото в плазмата.

Метаболизъм: Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество.

Елиминиране: Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Специални популации

Педиатрични пациенти (на възраст под 18 години)

Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Времето за достигане на пикова плазмена концентрация на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. Има тенденция при пациентите в старческа възраст клирънса на амлодипин да намалява, което води до покачване на площта под кривата (AUC) и полуживота на елиминиране. Средната системна AUC за валсартан е по висока със 70% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти, поради тази причина е необходимо внимание при повишаване на дозата.

Системната експозиция на валсартан е леко повишена при пациентите в старческа възраст в сравнение с младите пациенти, но това няма никакво клинично значение.

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Тъй като трите вещества се понасят еднакво добре както от по-младите пациенти, така и от пациентите в старческа възраст се препоръчва нормална схема на прилагане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция. Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е само около 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция към валсартан.

Поради тази причина пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане могат да приемат обичайната начална доза (вж. точка 4.2 и 4.4).

При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или на диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин с последващо покачване на AUC с приблизително 40-60%. При пациенти с леко до умерено хронично чернодробно заболяване експозицията към валсартан (определена чрез стойностите на AUC) е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групирани по възраст, пол и тегло). Поради валсартановата компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациентите с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В редица предклинични проучвания за безопасност с амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, валсартан/хидрохлоротиазид, амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Imprida НСТ), проведени при различни животински видове, липсват доказателства за системна или органна токсичност, които да окажат негативно влияние върху клиничната употреба на Imprida НСТ при хора.

Предклинични проучвания за безопасност с продължителност до 13 седмици са проведени с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове. Комбинацията води до очаквано понижение на показателите на червената кръвна редица (еритроцити, хемоглобин, хематокрит и ретикулоцити), повишаване на серумната урея, повишаване на серумния креатинин, повишаване на серумния калий, юкстагломеруларна хиперплазия в бъбрека и фокални ерозии в жлезистия стомах при плъхове. Всички тези промени са обратими след 4-седмичен възстановителен период и се смята, че са вследствие агравиране на фармакологичните ефекти.

Комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид не е изследвана за генотоксичност и карциногенност, тъй като липсват доказателства за някакво взаимодействие между отделните вещества, които са отдавна на пазара. Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид са изследвани поотделно за генотоксичност и карциногенност с негативни резултати.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Валсартан

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмената урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в подобни дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза

Макрогол 4000

Талк

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC блистери. Един блистер съдържа 7, 10 или 14 филмирани таблетки.

Видове опаковки: 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки.

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 20 опаковки, всяка съдържаща по 14 таблетки.

PVC/PVDC перфорирани еднодозови блистери за болнична употреба:

Видове опаковките: 56, 98 или 280 филмирани таблетки

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 4 опаковки, всяка съдържаща по 70 таблетки.

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/025-036

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

15.10.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан (*valsartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Кафявожълти, овални, двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “VHL” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, при които е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане с комбинацията амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид (НСТ), прилагани като три отделни лекарствени форми или като фиксирана двойна комбинация и отделна лекарствена форма.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Imprida НСТ е една таблетка дневно, за предпочитане сутрин.

Преди да преминат на лечение с Imprida НСТ пациентите трябва да бъдат на фиксирани дози от съответните монокомпоненти, които приемат по същото време. Дозата на Imprida НСТ се определя на база дозите на отделните компоненти от комбинацията в момента на преминаването.

Максималната препоръчвана доза Imprida НСТ е 10 mg/320 mg/25 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради хидрохлоротиазидната компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с анурия (вж. точка 4.3) и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Поради валсартановата компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg и поради тази причина Imprida НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето

Съществува ограничен опит с употребата на Imprida НСТ, особено в максимални дози, при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето. Препоръчва се повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Imprida НСТ в педиатричната популация (пациенти на възраст под 18 години) за показаното лечение на есенциална хипертония.

Начин на приложение

Imprida НСТ може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко количество вода, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, други сулфонамидни производни, дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), анурия и при пациенти на диализа.
- Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

Екссесивна хипотония, включително ортостатична хипотония, се наблюдава при 1,7% от пациентите, лекувани с максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg) спрямо 1,8% при пациентите на валсартан/хидрохлоротиазид (320 mg/25 mg), 0,4% при пациентите на амлодипин/валсартан (10 mg/320 mg) и 0,2% при пациентите на хидрохлоротиазид/амлодипин (25 mg/10 mg) в хода на контролирано изпитване при пациенти с умерена до тежка, неусложнена хипертония.

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Imprida НСТ. Imprida НСТ трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Ако при лечение с Imprida НСТ настъпи екссесивна хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Лечението може да бъде продължено след като се стабилизира артериалното налягане.

Промени в серумните електролити

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В хода на контролираното клинично изпитване на Imprida НСТ при много от пациентите противоположните ефекти на валсартан 320 mg и хидрохлоротиазид 25 mg върху нивата на серумния калий почти се неутрализират взаимно. При други пациенти, единият или другият ефект може да доминира. Периодично, на подходящи интервали от време, трябва да се изследват нивата на серумните електролити с цел откриване на възможни електролитни нарушения.

Периодично изследване на нивата на серумните електролити, по-специално на калия, трябва да се провежда на определени интервали от време с цел откриване на възможни електролитни нарушения, особено при пациенти с други рискови фактори като нарушена бъбречна функция, лечение с други лекарствени продукти или предхождаща анамнеза за електролитни нарушения.

Валсартан

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва съответно да се мониторира.

Хидрохлоротиазид

Лечението с Imprida НСТ трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Imprida НСТ трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Imprida НСТ, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Бъбречно увреждане

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Imprida НСТ се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити (включително на калия), креатинина и пикочната киселина. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или провеждащи диализа (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата на Imprida НСТ при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Стеноза на бъбречна артерия

Няма данни за приложението на Imprida НСТ при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Imprida НСТ при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

Валсартан основно се елиминира непроменен чрез жлъчката, докато амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg, следователно Imprida НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин рецепторни блокери се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщени за валсартан.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA (New York Heart Association Classification), с неискхемична етиология, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаваща се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Необходимо е повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при високата доза Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като съществуващите данните при тази пациентска популация са ограничени.

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти с аортна или митрална клапна стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Бременност

Ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АПРБ се счита за жизнено важно, на пациентките, които планират да забременеят, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с ангиотензин II рецепторния блокер валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система не е активирана. Поради тази причина Imprida HCT не се препоръчва при тази популация.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Поради хидрохлоротиазидната компонента Imprida HCT е противопоказан при симптоматична хиперурикемия. Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Imprida НСТ трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Imprida НСТ възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинক্রазия, водеща до остра транзитрна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмица след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението.

Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни блокери. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма официални проучвания за взаимодействия на Imprida НСТ с други лекарствени продукти. Следователно, в тази точка е представена информация единствено за известните при отделните активни вещества взаимодействия с други лекарствени продукти.

Важно е да се има предвид, че Imprida НСТ може да засили хипотензивните ефекти на други антихипертензивни средства.

Не се препоръчва едновременно приложение

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Валсартан и НСТ	Литий	При едновременна употреба на АСЕ инхибитори и тиазидни диуретици като хидрохлоротиазид се съобщава за обратимо покачване на серумната литиева концентрация и токсичност. Въпреки липсата на опит с едновременно прилагане на валсартан и литий, комбинацията не се препоръчва. Ако приемът на комбинацията е необходим, се препоръчва внимателен контрол на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).
Валсартан	Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий	Ако се сметне за необходимо едновременно с валсартан да се предпише лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва често мониториране на плазмените нива на калий.
Амлодипин	Грейпфрут или сок от грейпфрут	Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Амлодипин	<i>CYP3A4 инхибитори</i> (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата..
	<i>CYP3A4 индуктори</i> (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i> [жълт кантарион])	Няма налични данни относно ефекта на CYP3A4 индукторите върху амлодипин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i>) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с CYP3A4 индуктори.

	<i>Симвастатин</i>	Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.
	<i>Дантролен (инфузия)</i>	При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.
Валсартан и НСТ	<i>Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСВПС</i>	НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II рецепторните блокери, така и на хидрохлоротиазид, когато се прилагат едновременно. Освен това едновременната употреба на Imiprida НСТ и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и повишаване на нивата на серумния калий. Поради тази причина се препоръчва мониториране на бъбречната функция при започване на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.
Валсартан	<i>Инхибитори на ъптейк транспорта (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксния транспортер (ритонавир)</i>	Резултатите от <i>in vitro</i> проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на ъптейк транспорта (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксния транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан.
НСТ	<i>Алкохол, барбитурати или наркотици</i>	Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаващ кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.
	<i>Амантадин</i>	Тиазидните, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.
	<i>Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет</i>	Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетиците като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

<i>Антидиабетни средства (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)</i> – <i>Метформин</i>	Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти. Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.
<i>Бета-блокери и диазоксид</i>	Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на диазоксид.
<i>Циклоспорин</i>	Едновременното прилагане с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.
<i>Цитотоксични средства</i>	Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.
<i>Дигиталисови гликозиди</i>	Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се извият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.
<i>Йодни контрастни вещества</i>	В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.
<i>Йонообменни смоли</i>	Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.
<i>Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на калия</i>	Хипокалиемичните ефекти на хидрохлоротиазид могат да бъдат повишени при съвместно приложение с калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренекортикотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбенексолон, пеницилин G и производни на салициловата киселина или антиаритмици. Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.

Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия	Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.
Лекарствени продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i>	Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i> , по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.
Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)	Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.
Метилдопа	Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.
Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)	Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.
Други антихипертензивни лекарства	Тиазидите потенцират антихипертензивното действие на другите антихипертензивни лекарства (напр. гуанетидин, метилдопа, бета блокери, вазодилататори, блокери на калциевите канали, ACE инхибитори, ARB и Директни Ренинови Инхибитори [ДРИ]).
Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)	Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.
Витамин D и калциеви соли	Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиирани състояния) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

Липса на взаимодействия

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Валсартан	Други (циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид)	При монотерапия с валсартан не се установяват клинично значими взаимодействия със следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид. Някои от тези вещества могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Imprida НСТ (вж. взаимодействия, свързани с НСТ).
Амлодипин	Други	При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АПРБ) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРБ е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, леко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на АПРБ терапията се сметне за жизнено важно, пациенти с планирана бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на АПРБ по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фетотоксичност (намаление на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че се установи експозиция на АПРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

Новородени, чийто майки са приемали АПРБ, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Липсва опит с употребата на Imprida НСТ при бременни. Въз основа на съществуващите данни от проучвания с отделните компоненти, употребата на Imprida НСТ не се препоръчва през първия триместър от бременността и е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан и/или амлодипин по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата. Imprida НСТ не се препоръчва по време на кърмене. Ако Imprida НСТ се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски. Предпочита се алтернативна терапия с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени и преждевременно родени деца.

Фертилитет

Няма клинични проучвания относно влиянието на Imprida НСТ върху фертилитета.

Валсартан

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж.точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се вземе под внимание, че понякога могат да се появят умора и замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Imprida НСТ, представен по-долу се основава на клинични проучвания, проведени с Imprida НСТ и познатите профили на безопасност на отделните компоненти амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид.

Информация за Imprida НСТ

Безопасността на Imprida НСТ е оценена при неговата максимална доза 10 mg/320 mg/25 mg в хода на едно контролирано краткосрочно (8 седмици) клинично проучване с 2 271 пациенти, 582 от които приемат валсартан в комбинация с амлодипин и хидрохлоротиазид. Нежеланите реакции като цяло са били леки и преходни по характер и само в редки случаи са налагали преустановяване на лечението. По време на това активно контролирано клинично изпитване най-честите причини за преустановяване на лечението с Imprida НСТ са били замаяност и хипотония (0,7%).

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване не са наблюдавани значими нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции в сравнение с известните при монотерапия или комбинирана терапия с отделните компоненти.

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване наблюдаваните при комбинацията Imprida НСТ промени в лабораторните показатели са били минимални и в съответствие с фармакологичния механизъм на действие на отделните компоненти. Наличието на валсартан в тройната комбинация отслабва хипокалиемичния ефект на хидрохлоротиазид.

Следващите нежелани реакции, изброени според системено-органи класове по MedDRA и честота, се отнасят за Imprida НСТ (амлодипин/валсартан/НСТ) и поотделно за амлодипин, валсартан и НСТ.

Много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$; много редки: $< 1/10\,000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системено- органи класове	Нежелани реакции	Честота			
		Imprida НСТ	Амлодипин	Валсартан	НСТ
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък	--	--	--	Много редки
	Понижаване на хемоглобина и хематокрита	--	--	С неизвестна честота	--
	Хемолитична анемия	--	--	--	Много редки
	Левкопения	--	Много редки	--	Много редки
	Неутропения	--	--	С неизвестна честота	--
	Тромбоцитопения, понякога с пурпура	--	Много редки	С неизвестна честота	Редки
	Апластична анемия	--	--	--	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	--	Много редки	С неизвестна честота	Много редки

Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести	--	--	--
	Хиперкалциемия	Нечести	--	--	Редки
	Хипергликемия	--	Много редки	--	Редки
	Хиперлипидемия	Нечести	--	--	--
	Хиперурикемия	Нечести	--	--	Чести
	Хипохлоремична алкалоза	--	--	--	Много редки
	Хипокалиемия	Чести	--	--	Много чести
	Хипомагнезиемия	--	--	--	Чести
	Хипонатриемия	Нечести	--	--	Чести
	Влошаване на диабета	--	--	--	Редки
Психични нарушения	Депресия	--	--	--	Редки
	Инсомния/нарушения на съня	Нечести	Нечести	--	Редки
	Промени в настроението	--	Нечести	--	--
Нарушения на нервната система	Координационни нарушения	Нечести	--	--	--
	Замаяност	Чести	Чести	--	Редки
	Постурална замаяност, замаяност при усилие	Нечести	--	--	--
	Дисгеузия	Нечести	Нечести	--	--
	Екстрапирамидна симптоматика	--	С неизвестна честота	--	--
	Главоболие	Чести	Чести	--	Редки
	Хипертония	--	Много редки	--	--
	Летаргия	Нечести	--	--	--
	Парестезии	Нечести	Нечести	--	Редки
	Периферна невропатия, невропатия	Нечести	Много редки	--	--
	Сомнолентност	Нечести	Чести	--	--
	Синкоп	Нечести	Нечести	--	--
	Тремор	--	Нечести	--	--
Нарушения на очите	Остра затвореногълна глаукома	--	--	--	С неизвестна честота
	Зрително увреждане	Нечести	Нечести	--	Редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	--	Нечести	--	--
	Световъртеж	Нечести	--	Нечести	--
Сърдечни нарушения	Палпитации	--	Чести	--	--
	Тахикардия	Нечести	--	--	--
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	--	Много редки	--	Редки
	Миокарден инфаркт	--	Много редки	--	--

Съдови нарушения	Почервявяване	--	Чести	--	--
	Хипотония	Чести	Нечести	--	--
	Ортостатична хипотония	Нечести	--	--	Чести
	Флебит, тромбофлебит	Нечести	--	--	--
	Васкулит	--	Много редки	С неизвестна честота	--
Респираторни, гръдни и медиастиални нарушения	Кашлица	Нечести	Много редки	Нечести	--
	Диспнея	Нечести	Нечести	--	--
	Респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит	--	--	--	Много редки
	Ринит	--	Нечести	--	--
	Възпалено гърло	Нечести	--	--	--
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема	Нечести	Чести	Нечести	Редки
	Лош дъх	Нечести	--	--	--
	Промени в чревната перисталтика	--	Нечести	--	--
	Запек	--	--	--	Редки
	Понижен апетит	--	--	--	Чести
	Диария	Нечести	Нечести	--	Редки
	Сухота в устата	Нечести	Нечести	--	--
	Диспепсия	Чести	Нечести	--	--
	Гастрит	--	Много редки	--	--
	Хиперплазия на венците	--	Много редки	--	--
	Гадене	Нечести	Чести	--	Чести
	Панкреатит	--	Много редки	--	Много редки
	Повръщане	Нечести	Нечести	--	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими, повишаване на серумния билирубин	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Хепатит	--	Много редки	--	--
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	--	Много редки	--	Редки

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia	--	Нечести	--	
	Ангиоедем	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес	--	--	--	Много редки
	Еритема мултиформе	--	Много редки	--	С неизвестна честота
	Екзантем	--	Нечести	--	--
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести	--	--
	Реакции на свръхчувствителност*	--	--	--	Редки
	Пруритус	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Пурпура	--	Нечести	--	Rare
	Обрив	--	Нечести	С неизвестна честота	Чести
	Обезцветяване на кожата	--	Нечести	--	--
	Уртикария и други видове обрив	--	Много редки	--	Чести
	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза	--	--	--	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	--	Нечести	--	--
	Болки в гърба	Нечести	Нечести	--	--
	Оток на ставите	Нечести	--	--	--
	Мускулни спазми	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Мускулна слабост	Нечести	--	--	--
	Миалгия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Болки в крайниците	Нечести	--	--	--

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишаване на серумния креатинин	Нечести	--	С неизвестна честота	--
	Микционни нарушения		Нечести		
	Никтурия	--	Нечести	--	--
	Полакиурия	Чести	Нечести		
	Бъбречна дисфункция	--	--	--	С неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност	Нечести	--	--	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	--	--	С неизвестна честота	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести	--	Чести
	Гинекомастия		Нечести	--	--
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Абазия, нарушения в походката	Нечести	--	--	--
	Астения	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Дискомфорт, неразположение	Нечести	Нечести	--	--
	Умора	Чести	Чести	Нечести	--
	Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето	Нечести	Нечести	--	--
	Оток	Чести	Чести	--	--
	Болка	--	Нечести	--	--
	Пирексия	--	--	--	С неизвестна честота
Изследвания	Повишаване на липидите		--		Много чести
	Повишаване на уреята в кръвта	Нечести	--	--	--
	Повишаване на пикочната киселина в кръвта	Нечести	--	--	
	Глюкозурия				Редки
	Понижаване на серумния калий	Нечести	--	--	--
	Повишаване на серумния калий	--	--	С неизвестна честота	--
	Надаване на тегло	Нечести	Нечести	--	--
	Спадане на тегло	--	Нечести	--	--

* Вж. точка 4.4 “Фоточувствителност”

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит със случаи на предозиране с Imprida НСТ. Главният симптом на предозиране с валсартан вероятно е изразена хипотония и замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход при предозиране с амлодипин.

Лечение

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Клинично значимата хипотония поради предозиране на Imprida НСТ изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често мониториране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Амлодипин

Ако продуктът е погълнат наскоро могат да се обсъждат стимулиране на повръщането или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значимо намалява абсорбцията на продукта. Амлодипин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Валсартан

Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Хидрохлоротиазид

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Не е установена степента на очистиране на хидрохлоротиазид при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинации на ангиотензин II рецепторни блокери (валсартан), с дихидропиридинови деривати (амлодипин) и тиазидни диуретици (хидрохлоротиазид), АТС код: C09DX01, валсартан, амлодипин и хидрохлоротиазид.

Imprida НСТ е комбинация от три антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм на контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, валсартан към класа на ангиотензин II рецепторните блокери а хидрохлоротиазид към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Imprida НСТ е изпитван в двойно-сляпо, активно контролирано проучване при пациенти с хипертония. Общо 2 271 пациенти с умерена до тежка хипертония (средното изходно систолно/диастолно артериално налягане е било 170/107 mmHg) са лекувани с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид 10 mg/320 mg/25 mg, валсартан/хидрохлоротиазид 320 mg/25 mg, амлодипин/валсартан 10 mg/320 mg или хидрохлоротиазид/амлодипин 25 mg/10 mg.

В началото на проучването на пациентите са назначени по-ниски дози от предписаните им терапевтични комбинации и впоследствие на 2 седмица са титрирани до пълните им терапевтични дози.

На 8 седмица средното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане е 39,7/24,7 mmHg с Imprida НСТ, 32,0/19,7 mmHg с валсартан/хидрохлоротиазид 33,5/21,5 mmHg с амлодипин/валсартан и 31,5/19,5 mmHg с амлодипин/хидрохлоротиазид. Тройната комбинация превъзхожда статистически значимо всяка една от трите двойни комбинации в понижаването на диастолното и систолното артериално налягане. Понижаването на систолното/диастолното артериално налягане с Imprida НСТ е с 7,6/5,0 mmHg по-голямо, отколкото с валсартан/хидрохлоротиазид, с 6,2/3,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/валсартан и с 8,2/5,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/хидрохлоротиазид. Оптималният антихипертензивен ефект се постига след 2 седмичен прием на максималната доза Imprida НСТ. Статистически по-голям процент пациенти постигат контрол върху артериалното си налягане (<140/90 mmHg) с Imprida НСТ (71%) в сравнение с всяка една от трите двойни комбинации (45-54%) ($p < 0,0001$).

В подгрупа от 283 пациенти, фокусирана върху амбулаторното мониториране на артериалното налягане, клинично и статистически по-голямо понижение на 24-часовото систолно и диастолно артериално налягане се наблюдава при лечение с тройната комбинация спрямо валсартан/хидрохлоротиазид, валсартан/амлодипин и хидрохлоротиазид/амлодипин.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на Imprida НСТ инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане. Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в старческа възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокатор. Той въздейства селективно върху AT_1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II.

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При редовен прием максимума в редуцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици.

Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na^+Cl^- симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl^- , и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазмения обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Imprida НСТ във всички подгрупи на педиатричната популация с есенциална хипертония. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Линейност

Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид имат линейна фармакокинетика.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

След перорално приложение на Imprida НСТ при здрави възрастни пикови плазмени концентрации на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид се достигат съответно за 6-8 часа, 3 часа и 2 часа. Скоростта и степента на абсорбцията на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид при Imprida НСТ са същите, както при прилагането им самостоятелно.

Амлодипин

Абсорбция: След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикова плазмена концентрация се достига за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания с амлодипин показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Метаболизъм: Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити.

Екскреция: Елиминирането на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарни плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. 10% от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

Валсартан

Абсорбция: След перорално приложение на валсартан пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (определена чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация ($C_{\max}$) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите приемали лекарството след нахранване и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче не се съпътства от клинично значима редукция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема на гладно или след нахранване.

Разпределение: Стационарният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя широко в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин.

Метаболизъм: Валсартан не се метаболизира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява под формата на метаболити. В плазмата е установен хидроксид метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Екскреция: Валсартан се елиминира основно с фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено съединение. След интравенозно приложение плазменния клирънс на валсартан е приблизително 2 l/h, а бъбречния клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция: Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ($t_{\max}$ около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

Разпределение: Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече, отколкото в плазмата.

Метаболизъм: Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество.

Елиминиране: Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Специални популации

Педиатрични пациенти (на възраст под 18 години)

Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Времето за достигане на пикова плазмена концентрация на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. Има тенденция при пациентите в старческа възраст клирънса на амлодипин да намалява, което води до покачване на площта под кривата (AUC) и полуживота на елиминиране. Средната системна AUC за валсартан е по висока със 70% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти, поради тази причина е необходимо внимание при повишаване на дозата.

Системната експозиция на валсартан е леко повишена при пациентите в старческа възраст в сравнение с младите пациенти, но това няма никакво клинично значение.

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Тъй като трите вещества се понасят еднакво добре както от по-младите пациенти, така и от пациентите в старческа възраст се препоръчва нормална схема на прилагане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция. Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е само около 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция към валсартан.

Поради тази причина пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане могат да приемат обичайната начална доза (вж. точка 4.2 и 4.4).

При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или на диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин с последващо покачване на AUC с приблизително 40-60%. При пациенти с леко до умерено хронично чернодробно заболяване експозицията към валсартан (определена чрез стойностите на AUC) е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групирани по възраст, пол и тегло). Поради валсартановата компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациентите с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В редица предклинични проучвания за безопасност с амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, валсартан/хидрохлоротиазид, амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Imprida НСТ), проведени при различни животински видове, липсват доказателства за системна или органна токсичност, които да окажат негативно влияние върху клиничната употреба на Imprida НСТ при хора.

Предклинични проучвания за безопасност с продължителност до 13 седмици са проведени с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове. Комбинацията води до очаквано понижение на показателите на червената кръвна редица (еритроцити, хемоглобин, хематокрит и ретикулоцити), повишаване на серумната урея, повишаване на серумния креатинин, повишаване на серумния калий, юкстагломеруларна хиперплазия в бъбрека и фокални ерозии в жлезистия стомах при плъхове. Всички тези промени са обратими след 4-седмичен възстановителен период и се смята, че са вследствие агравирание на фармакологичните ефекти.

Комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид не е изследвана за генотоксичност и карциногенност, тъй като липсват доказателства за някакво взаимодействие между отделните вещества, които са отдавна на пазара. Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид са изследвани поотделно за генотоксичност и карциногенност с негативни резултати.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Валсартан

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмената урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в подобни дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза

Макрогол 4000

Талк

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC блистери. Един блистер съдържа 7, 10 или 14 филмирани таблетки.

Видове опаковки: 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки.

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 20 опаковки, всяка съдържаща по 14 таблетки.

PVC/PVDC перфорирани еднодозови блистери за болнична употреба:

Видове опаковките: 56, 98 или 280 филмирани таблетки

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 4 опаковки, всяка съдържаща по 70 таблетки.

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/037-048

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

15.10.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипин безилат), 320 mg валсартан (*valsartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Кафявожълти, овални, двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “VFL” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, при които е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане с комбинацията амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид (НСТ), прилагани като три отделни лекарствени форми или като фиксирана двойна комбинация и отделна лекарствена форма.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза Imprida НСТ е една таблетка дневно, за предпочитане сутрин.

Преди да преминат на лечение с Imprida НСТ пациентите трябва да бъдат на фиксирани дози от съответните монокомпоненти, които приемат по същото време. Дозата на Imprida НСТ се определя на база дозите на отделните компоненти от комбинацията в момента на преминаването.

Максималната препоръчвана доза Imprida НСТ е 10 mg/320 mg/25 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Поради хидрохлоротиазидната компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с анурия (вж. точка 4.3) и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Поради валсартановата компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg и поради тази причина Imprida НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето

Съществува ограничен опит с употребата на Imprida НСТ, особено в максимални дози, при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето. Препоръчва се повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Imprida НСТ в педиатричната популация (пациенти на възраст под 18 години) за показаното лечение на есенциална хипертония.

Начин на приложение

Imprida НСТ може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко количество вода, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин.

4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към активните вещества, други сулфонамидни производни, дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), анурия и при пациенти на диализа.
- Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

Екссесивна хипотония, включително ортостатична хипотония, се наблюдава при 1,7% от пациентите, лекувани с максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg) спрямо 1,8% при пациентите на валсартан/хидрохлоротиазид (320 mg/25 mg), 0,4% при пациентите на амлодипин/валсартан (10 mg/320 mg) и 0,2% при пациентите на хидрохлоротиазид/амлодипин (25 mg/10 mg) в хода на контролирано изпитване при пациенти с умерена до тежка, неусложнена хипертония.

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Imprida НСТ. Imprida НСТ трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Ако при лечение с Imprida НСТ настъпи екссесивна хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Лечението може да бъде продължено след като се стабилизира артериалното налягане.

Промени в серумните електролити

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В хода на контролираното клинично изпитване на Imprida НСТ при много от пациентите противоположните ефекти на валсартан 320 mg и хидрохлоротиазид 25 mg върху нивата на серумния калий почти се неутрализират взаимно. При други пациенти, единият или другият ефект може да доминира. Периодично, на подходящи интервали от време, трябва да се изследват нивата на серумните електролити с цел откриване на възможни електролитни нарушения.

Периодично изследване на нивата на серумните електролити, по-специално на калия, трябва да се провежда на определени интервали от време с цел откриване на възможни електролитни нарушения, особено при пациенти с други рискови фактори като нарушена бъбречна функция, лечение с други лекарствени продукти или предхождаща анамнеза за електролитни нарушения.

Валсартан

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва съответно да се мониторират.

Хидрохлоротиазид

Лечението с Imprida НСТ трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Imprida НСТ трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Imprida НСТ, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

Бъбречно увреждане

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Imprida НСТ се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити (включително на калия), креатинина и пикочната киселина. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или провеждащи диализа (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата на Imprida НСТ при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Стеноза на бъбречна артерия

Няма данни за приложението на Imprida НСТ при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Imprida НСТ при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

Валсартан основно се елиминира непроменен чрез жлъчката, докато амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg, следователно Imprida НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин рецепторни блокери се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщени за валсартан.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA (New York Heart Association Classification), с неискхемична етиология, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаваща се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Необходимо е повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при високата доза Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като съществуващите данните при тази пациентска популация са ограничени.

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти с аортна или митрална клапна стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Бременност

Ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АПРБ се счита за жизнено важно, на пациентките, които планират да забременеят, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с ангиотензин II рецепторния блокер валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система не е активирана. Поради тази причина Imprida HCT не се препоръчва при тази популация.

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Поради хидрохлоротиазидната компонента Imprida HCT е противопоказан при симптоматична хиперурикемия. Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Imprida НСТ трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Imprida НСТ възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинкразия, водеща до остра транзитрна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмица след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението.

Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни блокери. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма официални проучвания за взаимодействия на Imprida НСТ с други лекарствени продукти. Следователно, в тази точка е представена информация единствено за известните при отделните активни вещества взаимодействия с други лекарствени продукти.

Важно е да се има предвид, че Imprida НСТ може да засили хипотензивните ефекти на други антихипертензивни средства.

Не се препоръчва едновременно приложение

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Валсартан и НСТ	Литий	При едновременно употреба на АСЕ инхибитори и тиазидни диуретици като хидрохлоротиазид се съобщава за обратимо покачване на серумната литиева концентрация и токсичност. Въпреки липсата на опит с едновременно прилагане на валсартан и литий, комбинацията не се препоръчва. Ако приемът на комбинацията е необходим, се препоръчва внимателен контрол на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).
Валсартан	Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий	Ако се сметне за необходимо едновременно с валсартан да се предпише лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва често мониториране на плазмените нива на калий.
Амлодипин	Грейпфрут или сок от грейпфрут	Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Амлодипин	<i>CYP3A4 инхибитори</i> (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.
	<i>CYP3A4 индуктори</i> (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i> [жълт кантарион])	Няма налични данни относно ефекта на CYP3A4 индукторите върху амлодипин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i>) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с CYP3A4 индуктори.

	<i>Симвастатин</i>	Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.
	<i>Дантролен (инфузия)</i>	При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.
Валсартан и НСТ	<i>Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСВПС</i>	НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II рецепторните блокери, така и на хидрохлоротиазид, когато се прилагат едновременно. Освен това едновременната употреба на Imiprida НСТ и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция и повишаване на нивата на серумния калий. Поради тази причина се препоръчва мониториране на бъбречната функция при започване на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.
Валсартан	<i>Инхибитори на ъптейк транспорта (рифампицин, циклоспорин) или ефлуксния транспортер (ритонавир)</i>	Резултатите от <i>in vitro</i> проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2. Едновременното приложение с инхибитори на ъптейк транспорта (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксния транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан.
НСТ	<i>Алкохол, барбитурати или наркотици</i>	Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаващ кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.
	<i>Амантадин</i>	Тиазидните, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.
	<i>Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет</i>	Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетиците като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.

<i>Антидиабетни средства (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)</i> – <i>Метформин</i>	Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти. Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.
<i>Бета-блокери и диазоксид</i>	Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на диазоксид.
<i>Циклоспорин</i>	Едновременното прилагане с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.
<i>Цитотоксични средства</i>	Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.
<i>Дигиталисови гликозиди</i>	Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се извият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.
<i>Йодни контрастни вещества</i>	В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.
<i>Йонообменни смоли</i>	Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.
<i>Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на калия</i>	Хипокалиемичните ефекти на хидрохлоротиазид могат да бъдат повишени при съвместно приложение с калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренекортикотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбенексолон, пеницилин G и производни на салициловата киселина или антиаритмици. Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.

Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия	Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.
Лекарствени продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i>	Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i> , по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.
Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)	Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.
Метилдопа	Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.
Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)	Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.
Други антихипертензивни лекарства	Тиазидите потенцират антихипертензивното действие на другите антихипертензивни лекарства (напр. гуанетидин, метилдопа, бета блокери, вазодилататори, блокери на калциевите канали, ACE инхибитори, ARB и Директни Ренинови Инхибитори [ДРИ]).
Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)	Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.
Витамин D и калциеви соли	Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиирани състояния) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

Липса на взаимодействия

Imprida НСТ отделни компоненти	Известни взаимодействия със следните средства	Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти
Валсартан	Други (циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид)	При монотерапия с валсартан не се установяват клинично значими взаимодействия със следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид. Някои от тези вещества могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Imprida НСТ (вж. взаимодействия, свързани с НСТ).
Амлодипин	Други	При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АПРБ) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРБ е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, леко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на АПРБ терапията се сметне за жизнено важно, пациенти с планирана бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на АПРБ по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фетотоксичност (намаление на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че се установи експозиция на АПРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

Новородени, чийто майки са приемали АПРБ, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Липсва опит с употребата на Imprida НСТ при бременни. Въз основа на съществуващите данни от проучвания с отделните компоненти, употребата на Imprida НСТ не се препоръчва през първия триместър от бременността и е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан и/или амлодипин по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата. Imprida НСТ не се препоръчва по време на кърмене. Ако Imprida НСТ се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски. Предпочита се алтернативна терапия с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени и преждевременно родени деца.

Фертилитет

Няма клинични проучвания относно влиянието на Imprida НСТ върху фертилитета.

Валсартан

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m² (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж.точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се вземе под внимание, че понякога могат да се появят умора и замаяване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Imprida НСТ, представен по-долу се основава на клинични проучвания, проведени с Imprida НСТ и познатите профили на безопасност на отделните компоненти амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид.

Информация за Imprida НСТ

Безопасността на Imprida НСТ е оценена при неговата максимална доза 10 mg/320 mg/25 mg в хода на едно контролирано краткосрочно (8 седмици) клинично проучване с 2 271 пациенти, 582 от които приемат валсартан в комбинация с амлодипин и хидрохлоротиазид. Нежеланите реакции като цяло са били леки и преходни по характер и само в редки случаи са налагали преустановяване на лечението. По време на това активно контролирано клинично изпитване най-честите причини за преустановяване на лечението с Imprida НСТ са били замаяност и хипотония (0,7%).

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване не са наблюдавани значими нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции в сравнение с известните при монотерапия или комбинирана терапия с отделните компоненти.

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване наблюдаваните при комбинацията Imprida НСТ промени в лабораторните показатели са били минимални и в съответствие с фармакологичния механизъм на действие на отделните компоненти. Наличието на валсартан в тройната комбинация отслабва хипокалиемичния ефект на хидрохлоротиазид.

Следващите нежелани реакции, изброени според системено-органи класове по MedDRA и честота, се отнасят за Imprida НСТ (амлодипин/валсартан/НСТ) и поотделно за амлодипин, валсартан и НСТ.

Много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$; много редки: $< 1/10\,000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системено- органи класове	Нежелани реакции	Честота			
		Imprida НСТ	Амлодипин	Валсартан	НСТ
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза, потискане на костния мозък	--	--	--	Много редки
	Понижаване на хемоглобина и хематокрита	--	--	С неизвестна честота	--
	Хемолитична анемия	--	--	--	Много редки
	Левкопения	--	Много редки	--	Много редки
	Неутропения	--	--	С неизвестна честота	--
	Тромбоцитопения, понякога с пурпура	--	Много редки	С неизвестна честота	Редки
	Апластична анемия	--	--	--	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	--	Много редки	С неизвестна честота	Много редки

Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести	--	--	--
	Хиперкалциемия	Нечести	--	--	Редки
	Хипергликемия	--	Много редки	--	Редки
	Хиперлипидемия	Нечести	--	--	--
	Хиперурикемия	Нечести	--	--	Чести
	Хипохлоремична алкалоза	--	--	--	Много редки
	Хипокалиемия	Чести	--	--	Много чести
	Хипомагнезиемия	--	--	--	Чести
	Хипонатриемия	Нечести	--	--	Чести
	Влошаване на диабета	--	--	--	Редки
Психични нарушения	Депресия	--	--	--	Редки
	Инсомния/нарушения на съня	Нечести	Нечести	--	Редки
	Промени в настроението	--	Нечести	--	--
Нарушения на нервната система	Координационни нарушения	Нечести	--	--	--
	Замаяност	Чести	Чести	--	Редки
	Постурална замаяност, замаяност при усилие	Нечести	--	--	--
	Дисгеузия	Нечести	Нечести	--	--
	Екстрапирамидна симптоматика	--	С неизвестна честота	--	--
	Главоболие	Чести	Чести	--	Редки
	Хипертония	--	Много редки	--	--
	Летаргия	Нечести	--	--	--
	Парестезии	Нечести	Нечести	--	Редки
	Периферна невропатия, невропатия	Нечести	Много редки	--	--
	Сомнолентност	Нечести	Чести	--	--
	Синкоп	Нечести	Нечести	--	--
	Тремор	--	Нечести	--	--
Нарушения на очите	Остра затвореногълна глаукома	--	--	--	С неизвестна честота
	Зрително увреждане	Нечести	Нечести	--	Редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	--	Нечести	--	--
	Световъртеж	Нечести	--	Нечести	--
Сърдечни нарушения	Палпитации	--	Чести	--	--
	Тахикардия	Нечести	--	--	--
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	--	Много редки	--	Редки
	Миокарден инфаркт	--	Много редки	--	--

Съдови нарушения	Почервявяване	--	Чести	--	--
	Хипотония	Чести	Нечести	--	--
	Ортостатична хипотония	Нечести	--	--	Чести
	Флебит, тромбофлебит	Нечести	--	--	--
	Васкулит	--	Много редки	С неизвестна честота	--
Респираторни, гръдни и медиастиални нарушения	Кашлица	Нечести	Много редки	Нечести	--
	Диспнея	Нечести	Нечести	--	--
	Респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит	--	--	--	Много редки
	Ринит	--	Нечести	--	--
	Възпалено гърло	Нечести	--	--	--
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема	Нечести	Чести	Нечести	Редки
	Лош дъх	Нечести	--	--	--
	Промени в чревната перисталтика	--	Нечести	--	--
	Запек	--	--	--	Редки
	Понижен апетит	--	--	--	Чести
	Диария	Нечести	Нечести	--	Редки
	Сухота в устата	Нечести	Нечести	--	--
	Диспепсия	Чести	Нечести	--	--
	Гастрит	--	Много редки	--	--
	Хиперплазия на венците	--	Много редки	--	--
	Гадене	Нечести	Чести	--	Чести
	Панкреатит	--	Много редки	--	Много редки
	Повръщане	Нечести	Нечести	--	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими, повишаване на серумния билирубин	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Хепатит	--	Много редки	--	--
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	--	Много редки	--	Редки

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia	--	Нечести	--	
	Ангиоедем	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес	--	--	--	Много редки
	Еритема мултиформе	--	Много редки	--	С неизвестна честота
	Екзантем	--	Нечести	--	--
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести	--	--
	Реакции на свръхчувствителност*	--	--	--	Редки
	Пруритус	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Пурпура	--	Нечести	--	Rare
	Обрив	--	Нечести	С неизвестна честота	Чести
	Обезцветяване на кожата	--	Нечести	--	--
	Уртикария и други видове обрив	--	Много редки	--	Чести
	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза	--	--	--	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	--	Нечести	--	--
	Болки в гърба	Нечести	Нечести	--	--
	Оток на ставите	Нечести	--	--	--
	Мускулни спазми	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Мускулна слабост	Нечести	--	--	--
	Миалгия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Болки в крайниците	Нечести	--	--	--

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишаване на серумния креатинин	Нечести	--	С неизвестна честота	--
	Микционни нарушения		Нечести		
	Никтурия	--	Нечести	--	--
	Полакиурия	Чести	Нечести		
	Бъбречна дисфункция	--	--	--	С неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност	Нечести	--	--	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	--	--	С неизвестна честота	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести	--	Чести
	Гинекомастия		Нечести	--	--
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Абазия, нарушения в походката	Нечести	--	--	--
	Астения	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Дискомфорт, неразположение	Нечести	Нечести	--	--
	Умора	Чести	Чести	Нечести	--
	Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето	Нечести	Нечести	--	--
	Оток	Чести	Чести	--	--
	Болка	--	Нечести	--	--
	Пирексия	--	--	--	С неизвестна честота
Изследвания	Повишаване на липидите		--		Много чести
	Повишаване на уреята в кръвта	Нечести	--	--	--
	Повишаване на пикочната киселина в кръвта	Нечести	--	--	
	Глюкозурия				Редки
	Понижаване на серумния калий	Нечести	--	--	--
	Повишаване на серумния калий	--	--	С неизвестна честота	--
	Надаване на тегло	Нечести	Нечести	--	--
	Спадане на тегло	--	Нечести	--	--

* Вж. точка 4.4 “Фоточувствителност”

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма опит със случаи на предозиране с Imprida НСТ. Главният симптом на предозиране с валсартан вероятно е изразена хипотония и замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход при предозиране с амлодипин.

Лечение

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Клинично значимата хипотония поради предозиране на Imprida НСТ изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често мониториране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Амлодипин

Ако продуктът е погълнат наскоро могат да се обсъждат стимулиране на повръщането или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значително намалява абсорбцията на продукта. Амлодипин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Валсартан

Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Хидрохлоротиазид

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Не е установена степента на очистиране на хидрохлоротиазид при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинации на ангиотензин II рецепторни блокери (валсартан), с дихидропиридинови деривати (амлодипин) и тиазидни диуретици (хидрохлоротиазид), АТС код: C09DX01, валсартан, амлодипин и хидрохлоротиазид.

Imprida НСТ е комбинация от три антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм на контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, валсартан към класа на ангиотензин II рецепторните блокери а хидрохлоротиазид към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Imprida НСТ е изпитван в двойно-сляпо, активно контролирано проучване при пациенти с хипертония. Общо 2 271 пациенти с умерена до тежка хипертония (средното изходно систолно/диастолно артериално налягане е било 170/107 mmHg) са лекувани с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид 10 mg/320 mg/25 mg, валсартан/хидрохлоротиазид 320 mg/25 mg, амлодипин/валсартан 10 mg/320 mg или хидрохлоротиазид/амлодипин 25 mg/10 mg.

В началото на проучването на пациентите са назначени по-ниски дози от предписаните им терапевтични комбинации и впоследствие на 2 седмица са титрирани до пълните им терапевтични дози.

На 8 седмица средното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане е 39,7/24,7 mmHg с Imprida НСТ, 32,0/19,7 mmHg с валсартан/хидрохлоротиазид 33,5/21,5 mmHg с амлодипин/валсартан и 31,5/19,5 mmHg с амлодипин/хидрохлоротиазид. Тройната комбинация превъзхожда статистически значимо всяка една от трите двойни комбинации в понижаването на диастолното и систолното артериално налягане. Понижаването на систолното/диастолното артериално налягане с Imprida НСТ е с 7,6/5,0 mmHg по-голямо, отколкото с валсартан/хидрохлоротиазид, с 6,2/3,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/валсартан и с 8,2/5,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/хидрохлоротиазид. Оптималният антихипертензивен ефект се постига след 2 седмичен прием на максималната доза Imprida НСТ. Статистически по-голям процент пациенти постигат контрол върху артериалното си налягане (<140/90 mmHg) с Imprida НСТ (71%) в сравнение с всяка една от трите двойни комбинации (45-54%) ($p < 0,0001$).

В подгрупа от 283 пациенти, фокусирана върху амбулаторното мониториране на артериалното налягане, клинично и статистически по-голямо понижение на 24-часовото систолно и диастолно артериално налягане се наблюдава при лечение с тройната комбинация спрямо валсартан/хидрохлоротиазид, валсартан/амлодипин и хидрохлоротиазид/амлодипин.

Амлодипин

Амлодипин, който влиза в състава на Imprida НСТ инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и на артериалното налягане. Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта както при млади така и при пациенти в старческа възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокатор. Той въздейства селективно върху AT_1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II.

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При редовен прием максимума в редуцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици.

Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталните извити каналчета. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na⁺Cl⁻ симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl⁻, и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазмения обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Imprida НСТ във всички подгрупи на педиатричната популация с есенциална хипертония. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Линейност

Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид имат линейна фармакокинетика.

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

След перорално приложение на Imprida НСТ при здрави възрастни пикови плазмени концентрации на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид се достигат съответно за 6-8 часа, 3 часа и 2 часа. Скоростта и степента на абсорбцията на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид при Imprida НСТ са същите, както при прилагането им самостоятелно.

Амлодипин

Абсорбция: След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикова плазмена концентрация се достига за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания с амлодипин показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

Метаболизъм: Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити.

Екскреция: Елиминирането на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарни плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. 10% от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

Валсартан

Абсорбция: След перорално приложение на валсартан пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (определена чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите приемали лекарството след нахранване и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче не се съпътства от клинично значима редукция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема на гладно или след нахранване.

Разпределение: Стационарният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя широко в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин.

Метаболизъм: Валсартан не се метаболизира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява под формата на метаболити. В плазмата е установен хидроксид метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Екскреция: Валсартан се елиминира основно с фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено съединение. След интравенозно приложение плазменния клирънс на валсартан е приблизително 2 l/h, а бъбречния клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция: Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (t_{max} около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

Разпределение: Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече, отколкото в плазмата.

Метаболизъм: Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество.

Елиминиране: Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

Специални популации

Педиатрични пациенти (на възраст под 18 години)

Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Времето за достигане на пикова плазмена концентрация на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. Има тенденция при пациентите в старческа възраст клирънса на амлодипин да намалява, което води до покачване на площта под кривата (AUC) и полуживота на елиминиране. Средната системна AUC за валсартан е по висока със 70% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти, поради тази причина е необходимо внимание при повишаване на дозата.

Системната експозиция на валсартан е леко повишена при пациентите в старческа възраст в сравнение с младите пациенти, но това няма никакво клинично значение.

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Тъй като трите вещества се понасят еднакво добре както от по-младите пациенти, така и от пациентите в старческа възраст се препоръчва нормална схема на прилагане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция. Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е само около 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция към валсартан.

Поради тази причина пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане могат да приемат обичайната начална доза (вж. точка 4.2 и 4.4).

При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Imprida НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или на диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин с последващо покачване на AUC с приблизително 40-60%. При пациенти с леко до умерено хронично чернодробно заболяване експозицията към валсартан (определена чрез стойностите на AUC) е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групирани по възраст, пол и тегло). Поради валсартановата компонента Imprida НСТ е противопоказан при пациентите с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В редица предклинични проучвания за безопасност с амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, валсартан/хидрохлоротиазид, амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Imprida НСТ), проведени при различни животински видове, липсват доказателства за системна или органна токсичност, които да окажат негативно влияние върху клиничната употреба на Imprida НСТ при хора.

Предклинични проучвания за безопасност с продължителност до 13 седмици са проведени с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове. Комбинацията води до очаквано понижение на показателите на червената кръвна редица (еритроцити, хемоглобин, хематокрит и ретикулоцити), повишаване на серумната урея, повишаване на серумния креатинин, повишаване на серумния калий, юкстагломеруларна хиперплазия в бъбрека и фокални ерозии в жлезистия стомах при плъхове. Всички тези промени са обратими след 4-седмичен възстановителен период и се смята, че са вследствие агравиране на фармакологичните ефекти.

Комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид не е изследвана за генотоксичност и карциногенност, тъй като липсват доказателства за някакво взаимодействие между отделните вещества, които са отдавна на пазара. Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид са изследвани поотделно за генотоксичност и карциногенност с негативни резултати.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

Валсартан

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на плазмената урея, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в подобни дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишени урея и креатинин.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелоза

Макрогол 4000

Талк

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC блистери. Един блистер съдържа 7, 10 или 14 филмирани таблетки.

Видове опаковки: 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки.

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 20 опаковки, всяка съдържаща по 14 таблетки.

PVC/PVDC перфорирани еднодозови блистери за болнична употреба:

Видове опаковките: 56, 98 или 280 филмирани таблетки

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 4 опаковки, всяка съдържаща по 70 таблетки.

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/049-060

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

15.10.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
280 филмирани таблетки
280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/001	14 филмирани таблетки
EU/1/09/570/002	28 филмирани таблетки
EU/1/09/570/003	30 филмирани таблетки
EU/1/09/570/004	56 филмирани таблетки
EU/1/09/570/005	90 филмирани таблетки
EU/1/09/570/006	98 филмирани таблетки
EU/1/09/570/007	280 филмирани таблетки
EU/1/09/570/008	56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
EU/1/09/570/009	98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)f
EU/1/09/570/010	280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от съставна опаковка, включваща 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки.
70 филмирани таблетки
Част от съставна опаковка, включваща 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/012	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/570/011	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

280 филмирани таблетки
Съставна опаковка, включваща 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки.
Съставна опаковка, включваща 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/012	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/570/011	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
280 филмирани таблетки
280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/013	14 филмирани таблетки
EU/1/09/570/014	28 филмирани таблетки
EU/1/09/570/015	30 филмирани таблетки
EU/1/09/570/016	56 филмирани таблетки
EU/1/09/570/017	90 филмирани таблетки
EU/1/09/570/018	98 филмирани таблетки
EU/1/09/570/019	280 филмирани таблетки
EU/1/09/570/020	56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
EU/1/09/570/021	98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)f
EU/1/09/570/022	280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от съставна опаковка, включваща 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки.
70 филмирани таблетки
Част от съставна опаковка, включваща 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/024	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/570/023	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

280 филмирани таблетки
Съставна опаковка, включваща 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки.
Съставна опаковка, включваща 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/024	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/570/023	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
280 филмирани таблетки
280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/025	14 филмирани таблетки
EU/1/09/570/026	28 филмирани таблетки
EU/1/09/570/027	30 филмирани таблетки
EU/1/09/570/028	56 филмирани таблетки
EU/1/09/570/029	90 филмирани таблетки
EU/1/09/570/030	98 филмирани таблетки
EU/1/09/570/031	280 филмирани таблетки
EU/1/09/570/032	56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
EU/1/09/570/033	98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)f
EU/1/09/570/034	280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от съставна опаковка, включваща 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки.
70 филмирани таблетки
Част от съставна опаковка, включваща 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/036	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/570/035	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

280 филмирани таблетки
Съставна опаковка, включваща 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки.
Съставна опаковка, включваща 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/036	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/570/035	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
280 филмирани таблетки
280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/037	14 филмирани таблетки
EU/1/09/570/038	28 филмирани таблетки
EU/1/09/570/039	30 филмирани таблетки
EU/1/09/570/040	56 филмирани таблетки
EU/1/09/570/041	90 филмирани таблетки
EU/1/09/570/042	98 филмирани таблетки
EU/1/09/570/043	280 филмирани таблетки
EU/1/09/570/044	56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
EU/1/09/570/045	98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)f
EU/1/09/570/046	280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от съставна опаковка, включваща 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки.
70 филмирани таблетки
Част от съставна опаковка, включваща 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/048	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/570/047	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

280 филмирани таблетки
Съставна опаковка, включваща 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки.
Съставна опаковка, включваща 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/048	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/570/047	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
280 филмирани таблетки
280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/049	14 филмирани таблетки
EU/1/09/570/050	28 филмирани таблетки
EU/1/09/570/051	30 филмирани таблетки
EU/1/09/570/052	56 филмирани таблетки
EU/1/09/570/053	90 филмирани таблетки
EU/1/09/570/054	98 филмирани таблетки
EU/1/09/570/055	280 филмирани таблетки
EU/1/09/570/056	56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
EU/1/09/570/057	98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)f
EU/1/09/570/058	280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от съставна опаковка, включваща 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки.
70 филмирани таблетки
Част от съставна опаковка, включваща 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/060	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/570/059	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

280 филмирани таблетки
Съставна опаковка, включваща 20 картонени кутии, всяка съдържаща 14 таблетки.
Съставна опаковка, включваща 4 картонени кутии, всяка съдържаща 70 таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/570/060	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/570/059	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки
Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Imprida НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Imprida НСТ и за какво се използва
2. Преди да приемете Imprida НСТ
3. Как да приемате Imprida НСТ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Imprida НСТ
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА IMPRIDA НСТ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Imprida НСТ таблетки съдържат три вещества наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. И трите вещества спомагат за контрола на високото кръвно налягане.

- Амлодипин принадлежи към група вещества наречени “калциеви антагонисти”. Амлодипин спира преминаването на калция в стената на кръвоносните съдове, което предотвратява свиването на кръвоносните съдове.
- Валсартан принадлежи към група вещества наречени “ангиотензин-II рецепторни блокери”. Ангиотензин II се произвежда от тялото и предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Валсартан действа чрез блокиране на ефекта на ангиотензин II.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група вещества, наречени “тиазидни диуретици”. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също понижава кръвното налягане.

В резултат на действието на трите механизма, кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

Imprida НСТ се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, които вече приемат амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид и за които би било полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ IMPRIDA НСТ

Не приемайте Imprida НСТ

- ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Imprida НСТ и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”).
- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, сулфонамидни производни (лекарства, които се използват за лечение на гръдни или пикочни инфекции) или към някоя от останалите съставки на Imprida НСТ (вижте точка 6, “Какво съдържа Imprida НСТ”).
Ако мислите, че може да сте алергични, не приемайте Imprida НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.
- ако имате чернодробно заболяване, разрушаване на малките жлъчни пътища в черния дроб (билиарна цироза), водещо до натрупване на жлъчка в черния дроб (холестаза).
- ако имате **тежки** бъбречни проблеми или ако сте на диализно лечение.
- ако не можете да отделяте урина (анурия).
- ако имате твърде ниски нива на калий или натрий в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате твърде високи нива на калций в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате подагра (кристали пикочна киселина в ставите).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за вас не приемайте Imprida НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Imprida НСТ

- ако имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта (с или без симптоми, като мускулна слабост, мускулни спазми, неправилен сърдечен ритъм);
- ако имате ниски нива на натрий в кръвта (с или без симптоми, като умора, обърканост, потрепване на мускулите, конвулсии);
- ако имате високи нива на калций в кръвта (с или без симптоми като гадене, повръщане, запек, стомашна болка, често уриниране, жажда, мускулна слабост и трептене);
- ако приемате лекарства или вещества, които повишават количеството на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин. Може да се наложи нивата на калия в кръвта Ви да бъдат редовно проверявани;
- ако имате бъбречни проблеми, претърпели сте бъбречна трансплантация или са Ви казали, че имате стесняване на бъбречните артерии;
- ако имате чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали сърдечна недостатъчност или коронарна артериална болест, особено ако приемате максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg);
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате стеснение на клапите на сърцето (наречено “аортна или митрална стеноза”) или, че дебелината на сърдечния мускул е увеличена над нормата (наречено “обструктивна хипертрофична кардиомиопатия”);
- ако имате хипералдостеронизъм. Това е състояние при което надбъбречните жлези произвеждат прекалено много от хормона алдостерон. Ако това се отнася за Вас, не се препоръчва употребата на Imprida НСТ;
- ако имате заболяване, наречено системен лупус еритематодес (наречено още “вълчанка” или “СЛЕ”);
- ако имате диабет (високи нива на кръвна захар);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако сте имали алергични реакции към други лекарства за лечение на високо кръвно налягане или диуретици (вид лекарства, известни още като “обезводняващи таблетки”), особено ако имате астма или алергии;

- ако сте болни (повръщане или диария);
- ако имате замайване и/или Ви прималява по време на лечението с Imprida НСТ, информирайте Вашия лекар незабавно;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмица след започване на приема на Imprida НСТ. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, консултирайте се с Вашия лекар.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Imprida НСТ не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност и кърмене”).

Не се препоръчва употребата на Imprida НСТ при деца и юноши под 18 години.

Imprida НСТ и пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Imprida НСТ може да се използва при пациенти на възраст 65 години и повече в същите дози, както при останалите възрастни и по същия начин, както са приемали до момента трите вещества, наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. Пациентите в старческа възраст, особено тези, приемащи максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg), трябва да следят редовно кръвното си налягане.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да се наложи да спрете приема на едно от лекарствата. Това е особено важно, ако приемате някое от лекарствата изброени по-долу:

Не приемайте едновременно с:

- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин.

Приемайте с повишено внимание с:

- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- амантадин (лекарство за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- антиконвулсанти и стабилизатори на настроението, лекарства, които се използват за лечение на епилепсия и биполарни разстройства (напр. карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон);
- холестирамин, холестипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- симвастатин (лекарство, използвано за контрол на високия холестерол);
- циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган или при някои други заболявания, напр. ревматоиден артрит или атопичен дерматит);
- цитотоксични лекарства (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;

- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- верапамил, дилтиазем (лекарства за сърце);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образните изследвания);
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар (бета блокери, диазоксид);
- лекарства, които могат да индуцират *“torsades de pointes”* (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като адреналин или норадреналин;
- лекарства използвани за ХИВ/СПИН (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир);
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол);
- лекарства за лечение на улцерации и възпаление на хранопровода (карбенолоксон);
- лекарства за облекчаване на болка и възпаление, особено нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори);
- мускулни релаксанти (лекарства, които се използват за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- нитроглицерин и други нитрати или други вещества наречени “вазодилатори”;
- други лекарства за лечение на високо кръвно налягане, включително метилдопа;
- рифампицин (използва се например за лечение на туберкулоза);
- жълт кантарион;
- дантролен (инфузия при тежки отклонения в телесната температура);
- витамин D и калциеви соли.

Консултирайте се с Вашия лекар преди да приемате алкохол. Алкохолът може да понижи прекомерно кръвното Ви налягане и/или да повиши възможността да се чувствате замаяни или да Ви прималее.

Прием на Imprida НСТ с храна и напитки

Можете да приемате Imprida НСТ със или без храна. Хората, които приемат Imprida НСТ, не трябва да консумират грейпфрут или да сок от грейпфрут. Причината за това е, че грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на плазмените нива на активното вещество амлодипин, което от своя страна може да доведе до непредвидимо засилване на антихипертензивния ефект на Imprida НСТ.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна или е възможно да забременеете. По правило Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Imprida НСТ преди да забременеете или в момента, в който разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Imprida НСТ. Imprida НСТ не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозна вреда на Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Лечението с Imprida НСТ не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите, особено ако бебето Ви е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Подобно на много други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане това лекарство може да Ви накара да се чувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ IMPRIDA НСТ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашият лекар. Това ще Ви помогне да постигнете най-добрите резултати и ще понижи риска от нежелани реакции.

Обичайната доза на Imprida НСТ е **една таблетка** дневно.

- Най-добре е да приемате таблетките по едно и също време всеки ден, най-добре сутрин.
- Преглътнете таблетката цяла с чаша вода.
- Може да приемате Imprida НСТ със или без храна. Не приемайте Imprida НСТ заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут.

В зависимост от това как се повлиявате от лечението, Вашият лекар може да предложи повишаване или понижаване на дозата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Imprida НСТ

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Imprida НСТ, незабавно се свържете с Вашият лекар. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Imprida НСТ

Ако сте пропуснали да приемете една доза от лекарството, приемете я веднага когато се сетите, след което приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако е наближило времето за следващата доза, просто приемете следващата таблетка в обичайното време. **Не вземайте** двойна доза (две таблетки наведнъж), за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Imprida НСТ

Прекратяването на лечението с Imprida НСТ може да влоши вашето заболяване. Не спирайте да приемате лекарството си, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Винаги приемайте лекарството, дори да се чувствате добре

Хората, които имат високо кръвно налягане често не забелязват никакви признаци на проблема. Мнозина се чувстват нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да получите най-добри резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря дори да се чувствате добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашият лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Imprida НСТ може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тези нежелани реакции могат да се проявят с известна честота, която се определя както следва:

много чести: проявяват се при повече от 1 потребител на 10;

чести: проявяват се при 1 до 10 потребители на 100;

нечести: проявяват се при 1 до 10 потребители на 1 000;

редки: проявяват се при 1 до 10 потребители на 10 000;

много редки: проявяват се при по-малко от 1 потребител на 10 000;

с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да налагат незабавна лекарска намеса:

Отидете незабавно при Вашия лекар, ако имате някой от изброените симптоми:

Чести

- замаяност
- ниско кръвно налягане (усещане за прилошаване, прималяване, внезапна загуба на съзнание)

Нечести

- силно намаляване на количеството отделена урина (намалена бъбречна функция)

Редки

- спонтанно кървене
- неправилен сърдечен ритъм
- чернодробно нарушение

Много редки

- алергични реакции със симптоми като обрив, сърбеж
- ангиоедем: подуване на лицето или устните или езика, затруднено дишане
- притискаща/стягаща болка в гърдите, която се засилва или не отминава
- слабост, образуване на синини, температура и чести инфекции
- скованост

Други възможни нежелани лекарствени реакции на Imprida НСТ:

Чести

- стомашен дискомфорт след хранене
- умора
- отоци
- ниски нива на калий в кръвта
- главоболие
- често уриниране

Нечести

- сърцебиене
- световъртеж
- зрителни нарушения
- стомашен дискомфорт
- болка в областта на гърдите
- повишаване на уреята, креатинина и пикочната киселина в кръвта
- високи нива на калций, мазнини или натрий в кръвта
- понижаване на калия в кръвта
- лош дъх
- диария

- сухота в устата
- гадене
- повръщане
- коремна болка
- наддаване на тегло
- загуба на апетит
- нарушения във вкусовите усещания
- болки в гърба
- отичане на ставите
- мускулни крампи/слабост/болка
- болки в крайниците
- нарушения при стоене прав или ходене
- слабост
- нарушения в координацията
- замаяност при изправяне или след упражнения
- липса на енергия
- нарушения на съня
- мравучкане или изтръпване
- невропатия
- сънливост
- внезапна, краткотрайна загуба на съзнание
- понижаване на кръвното налягане при изправяне
- импотентност
- кашлица
- задух
- възпалено гърло
- прекомерно потене
- сърбеж
- подуване, зачервяване и болка по хода на някоя вена
- зачервяване на кожата
- тремор

С неизвестна честота

- промени в кръвните изследвания за оценка на бъбречна функция, повишаване на нивата на калия в кръвта, понижаване на броя на червените кръвни клетки.

Нежелани реакции, които са съобщени при самостоятелно прилагане на амлодипин или валсартан или хидрохлоротиазид, но не са наблюдавани при Imprida НСТ или са наблюдавани с по-висока честота:

Амлодипин

Чести

- сърцебиене
- коремна болка
- гадене
- сънливост
- горещи вълни

Нечести

- шум в ушите
- промяна в чревната перисталтика
- болка
- спадане на тегло
- болки в ставите
- тремор
- промени в настроението
- смущения при уриниране
- нощно уриниране
- увеличаване на гърдите при мъже
- хрема
- косопад
- кожни ерупции
- лилави петна по кожата
- обрив
- промяна в цвета на кожата

Много редки

- понижаване на броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- неправилен сърдечен ритъм
- коронарен инцидент
- възпаление на стомашната лигавица или панкреаса; разрастване на венците; отклонения в показателите за оценка на чернодробната функция
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината
- алергични реакции, включващи подуване на кожата в дълбочина и затруднено дишане
- високи нива на кръвна захар
- повишена мускулна скованост
- кожни реакции със зачервяване и белене на кожата, мехури по устните, очите или устната лигавица
- сърбящ обрив
- възпаление на кръвоносните съдове

С неизвестна честота

- скованост на крайниците и потрепване на ръцете

Валсартан

С неизвестна честота

- отклонения в резултатите при изследване броя на червените кръвни клетки
- понижаване в броя на някои видове бели кръвни клетки и тромбоцитите
- повишаване на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- отклонения в показателите за оценка на чернодробната функция
- алергични реакции, включващи подуване на кожата в дълбочина и затруднено дишане
- мускулни болки
- силно намаляване на количеството на отделената урина
- сърбеж
- обрив
- възпаление на кръвоносните съдове

Хидрохлоротиазид

Много често

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

Често

- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прилошаване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кръвене или получаване на синини по кожата)
- глюкоза в урината
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- лошо настроение (депресия)
- неправилен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- запек
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- лилави петна по кожата
- бъбречни нарушения

Много редки

- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задух, потъмняване на урината (хемолитична анемия, неестествен разпад на червени кръвни клетки в кръвоносните съдове или някъде другаде в тялото)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- силна болка в горната част на стомаха (възпаление на панкреаса)
- обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)
- затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задух (респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота

- слабост, получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- задух
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- висока температура (пирексия)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ IMPRIDA НСТ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Imprida НСТ след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след (Годен до:/EXP). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки на Imprida НСТ, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Imprida НСТ

- Активните вещества на Imprida НСТ са: амлодипин (като амлодипин безилат), валсартан и хидрохлоротиазид.
- Imprida НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са: целулоза, микрокристална; кросповидон; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк; титанов диоксид (E171).

Как изглежда Imprida НСТ и какво съдържа опаковката

- Imprida НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки са бели, овални таблетки с надпис “NVR” от едната страна и “VCL” от другата.

Imprida НСТ се предлага в опаковки съдържащи 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки, в съставни опаковки от 280 таблетки (включващи 4 опаковки, всяка съдържаща 70 таблетки или 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки) и в болнични опаковки, съдържащи 56, 98 или 280 таблетки в еднородни блистери. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Imprida НСТ и за какво се използва
2. Преди да приемете Imprida НСТ
3. Как да приемате Imprida НСТ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Imprida НСТ
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА IMPRIDA НСТ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Imprida НСТ таблетки съдържат три вещества наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. И трите вещества спомагат за контрола на високото кръвно налягане.

- Амлодипин принадлежи към група вещества наречени “калциеви антагонисти”. Амлодипин спира преминаването на калция в стената на кръвоносните съдове, което предотвратява свиването на кръвоносните съдове.
- Валсартан принадлежи към група вещества наречени “ангиотензин-II рецепторни блокери”. Ангиотензин II се произвежда от тялото и предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Валсартан действа чрез блокиране на ефекта на ангиотензин II.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група вещества, наречени “тиазидни диуретици”. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също понижава кръвното налягане.

В резултат на действието на трите механизма, кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

Imprida НСТ се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, които вече приемат амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид и за които би било полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ IMPRIDA НСТ

Не приемайте Imprida НСТ

- ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Imprida НСТ и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”).
- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, сулфонамидни производни (лекарства, които се използват за лечение на гръдни или пикочни инфекции) или към някоя от останалите съставки на Imprida НСТ (вижте точка 6, “Какво съдържа Imprida НСТ”).
Ако мислите, че може да сте алергични, не приемайте Imprida НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.
- ако имате чернодробно заболяване, разрушаване на малките жлъчни пътища в черния дроб (билиарна цироза), водещо до натрупване на жлъчка в черния дроб (холестаза).
- ако имате **тежки** бъбречни проблеми или ако сте на диализно лечение.
- ако не можете да отделяте урина (анурия).
- ако имате твърде ниски нива на калий или натрий в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате твърде високи нива на калций в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате подагра (кристали пикочна киселина в ставите).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за вас не приемайте Imprida НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Imprida НСТ

- ако имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта (с или без симптоми, като мускулна слабост, мускулни спазми, неправилен сърдечен ритъм);
- ако имате ниски нива на натрий в кръвта (с или без симптоми, като умора, обърканост, потрепване на мускулите, конвулсии);
- ако имате високи нива на калций в кръвта (с или без симптоми като гадене, повръщане, запек, стомашна болка, често уриниране, жажда, мускулна слабост и трептене);
- ако приемате лекарства или вещества, които повишават количеството на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин. Може да се наложи нивата на калия в кръвта Ви да бъдат редовно проверявани;
- ако имате бъбречни проблеми, претърпели сте бъбречна трансплантация или са Ви казали, че имате стесняване на бъбречните артерии;
- ако имате чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали сърдечна недостатъчност или коронарна артериална болест, особено ако приемате максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg);
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате стеснение на клапите на сърцето (наречено “аортна или митрална стеноза”) или, че дебелината на сърдечния мускул е увеличена над нормата (наречено “обструктивна хипертрофична кардиомиопатия”);
- ако имате хипералдостеронизъм. Това е състояние при което надбъбречните жлези произвеждат прекалено много от хормона алдостерон. Ако това се отнася за Вас, не се препоръчва употребата на Imprida НСТ;
- ако имате заболяване, наречено системен лупус еритематодес (наречено още “вълчанка” или “СЛЕ”);
- ако имате диабет (високи нива на кръвна захар);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако сте имали алергични реакции към други лекарства за лечение на високо кръвно налягане или диуретици (вид лекарства, известни още като “обезводняващи таблетки”), особено ако имате астма или алергии;

- ако сте болни (повръщане или диария);
- ако имате замайване и/или Ви прималява по време на лечението с Imprida НСТ, информирайте Вашия лекар незабавно;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмица след започване на приема на Imprida НСТ. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, консултирайте се с Вашия лекар.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Imprida НСТ не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност и кърмене”).

Не се препоръчва употребата на Imprida НСТ при деца и юноши под 18 години.

Imprida НСТ и пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Imprida НСТ може да се използва при пациенти на възраст 65 години и повече в същите дози, както при останалите възрастни и по същия начин, както са приемали до момента трите вещества, наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. Пациентите в старческа възраст, особено тези, приемащи максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg), трябва да следят редовно кръвното си налягане.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да се наложи да спрете приема на едно от лекарствата. Това е особено важно, ако приемате някое от лекарствата изброени по-долу:

Не приемайте едновременно с:

- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин.

Приемайте с повишено внимание с:

- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- амантадин (лекарство за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- антиконвулсанти и стабилизатори на настроението, лекарства, които се използват за лечение на епилепсия и биполарни разстройства (напр. карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон);
- холестирамин, холестипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- симвастатин (лекарство, използвано за контрол на високия холестерол);
- циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган или при някои други заболявания, напр. ревматоиден артрит или атопичен дерматит);
- цитотоксични лекарства (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;

- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- верапамил, дилтиазем (лекарства за сърце);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образните изследвания);
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар (бета блокери, диазоксид);
- лекарства, които могат да индуцират *“torsades de pointes”* (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като адреналин или норадреналин;
- лекарства използвани за ХИВ/СПИН (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир);
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол);
- лекарства за лечение на улцерации и възпаление на хранопровода (карбенолоксон);
- лекарства за облекчаване на болка и възпаление, особено нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори);
- мускулни релаксанти (лекарства, които се използват за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- нитроглицерин и други нитрати или други вещества наречени “вазодилатори”;
- други лекарства за лечение на високо кръвно налягане, включително метилдопа;
- рифампицин (използва се например за лечение на туберкулоза);
- жълт кантарион;
- дантролен (инфузия при тежки отклонения в телесната температура);
- витамин D и калциеви соли.

Консултирайте се с Вашия лекар преди да приемате алкохол. Алкохолът може да понижи прекомерно кръвното Ви налягане и/или да повиши възможността да се чувствате замаяни или да Ви прималее.

Прием на Imprida НСТ с храна и напитки

Можете да приемате Imprida НСТ със или без храна. Хората, които приемат Imprida НСТ, не трябва да консумират грейпфрут или да сок от грейпфрут. Причината за това е, че грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на плазмените нива на активното вещество амлодипин, което от своя страна може да доведе до непредвидимо засилване на антихипертензивния ефект на Imprida НСТ.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна или е възможно да забременеете. По правило Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Imprida НСТ преди да забременеете или в момента, в който разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Imprida НСТ. Imprida НСТ не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозна вреда на Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Лечението с Imprida НСТ не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите, особено ако бебето Ви е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Подобно на много други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане това лекарство може да Ви накара да се чувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ IMPRIDA НСТ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Това ще Ви помогне да постигнете най-добрите резултати и ще понижи риска от нежелани реакции.

Обичайната доза на Imprida НСТ е **една таблетка** дневно.

- Най-добре е да приемате таблетките по едно и също време всеки ден, най-добре сутрин.
- Преглътнете таблетката цяла с чаша вода.
- Може да приемате Imprida НСТ със или без храна. Не приемайте Imprida НСТ заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут.

В зависимост от това как се повлиявате от лечението, Вашият лекар може да предложи повишаване или понижаване на дозата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Imprida НСТ

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Imprida НСТ, незабавно се свържете с Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Imprida НСТ

Ако сте пропуснали да приемете една доза от лекарството, приемете я веднага когато се сетите, след което приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако е наближило времето за следващата доза, просто приемете следващата таблетка в обичайното време. **Не вземайте** двойна доза (две таблетки наведнъж), за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Imprida НСТ

Прекратяването на лечението с Imprida НСТ може да влоши вашето заболяване. Не спирайте да приемате лекарството си, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Винаги приемайте лекарството, дори да се чувствате добре

Хората, които имат високо кръвно налягане често не забелязват никакви признаци на проблема. Мнозина се чувстват нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да получите най-добри резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря дори да се чувствате добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Imprida НСТ може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тези нежелани реакции могат да се проявят с известна честота, която се определя както следва:

много чести: проявяват се при повече от 1 потребител на 10;

чести: проявяват се при 1 до 10 потребители на 100;

нечести: проявяват се при 1 до 10 потребители на 1 000;

редки: проявяват се при 1 до 10 потребители на 10 000;

много редки: проявяват се при по-малко от 1 потребител на 10 000;

с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да налагат незабавна лекарска намеса:

Отидете незабавно при Вашия лекар, ако имате някой от изброените симптоми:

Чести

- замаяност
- ниско кръвно налягане (усещане за прилошаване, примаяване, внезапна загуба на съзнание)

Нечести

- силно намаляване на количеството отделена урина (намалена бъбречна функция)

Редки

- спонтанно кървене
- неправилен сърдечен ритъм
- чернодробно нарушение

Много редки

- алергични реакции със симптоми като обрив, сърбеж
- ангиоедем: подуване на лицето или устните или езика, затруднено дишане
- притискаща/стягаща болка в гърдите, която се засилва или не отминава
- слабост, образуване на синини, температура и чести инфекции
- скованост

Други възможни нежелани лекарствени реакции на Imprida НСТ:

Чести

- стомашен дискомфорт след хранене
- умора
- отоци
- ниски нива на калий в кръвта
- главоболие
- често уриниране

Нечести

- сърцебиене
- световъртеж
- зрителни нарушения
- стомашен дискомфорт
- болка в областта на гърдите
- повишаване на уреята, креатинина и пикочната киселина в кръвта
- високи нива на калций, мазнини или натрий в кръвта
- понижаване на калия в кръвта
- лош дъх
- диария

- сухота в устата
- гадене
- повръщане
- коремна болка
- наддаване на тегло
- загуба на апетит
- нарушения във вкусовите усещания
- болки в гърба
- отичане на ставите
- мускулни крампи/слабост/болка
- болки в крайниците
- нарушения при стоене прав или ходене
- слабост
- нарушения в координацията
- замаяност при изправяне или след упражнения
- липса на енергия
- нарушения на съня
- мравучкане или изтръпване
- невропатия
- сънливост
- внезапна, краткотрайна загуба на съзнание
- понижаване на кръвното налягане при изправяне
- импотентност
- кашлица
- задух
- възпалено гърло
- прекомерно потене
- сърбеж
- подуване, зачервяване и болка по хода на някоя вена
- зачервяване на кожата
- тремор

С неизвестна честота

- промени в кръвните изследвания за оценка на бъбречна функция, повишаване на нивата на калия в кръвта, понижаване на броя на червените кръвни клетки.

Нежелани реакции, които са съобщени при самостоятелно прилагане на амлодипин или валсартан или хидрохлоротиазид, но не са наблюдавани при Imprida НСТ или са наблюдавани с по-висока честота:

Амлодипин

Чести

- сърцебиене
- коремна болка
- гадене
- сънливост
- горещи вълни

Нечести

- шум в ушите
- промяна в чревната перисталтика
- болка
- спадане на тегло
- болки в ставите
- тремор
- промени в настроението
- смущения при уриниране
- нощно уриниране
- увеличаване на гърдите при мъже
- хрема
- косопад
- кожни ерупции
- лилави петна по кожата
- обрив
- промяна в цвета на кожата

Много редки

- понижаване на броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- неправилен сърдечен ритъм
- коронарен инцидент
- възпаление на стомашната лигавица или панкреаса; разрастване на венците; отклонения в показателите за оценка на чернодробната функция
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината
- алергични реакции, включващи подуване на кожата в дълбочина и затруднено дишане
- високи нива на кръвна захар
- повишена мускулна скованост
- кожни реакции със зачервяване и белене на кожата, мехури по устните, очите или устната лигавица
- сърбящ обрив
- възпаление на кръвоносните съдове

С неизвестна честота

- скованост на крайниците и потрепване на ръцете

Валсартан

С неизвестна честота

- отклонения в резултатите при изследване броя на червените кръвни клетки
- понижаване в броя на някои видове бели кръвни клетки и тромбоцитите
- повишаване на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- отклонения в показателите за оценка на чернодробната функция
- алергични реакции, включващи подуване на кожата в дълбочина и затруднено дишане
- мускулни болки
- силно намаляване на количеството на отделената урина
- сърбеж
- обрив
- възпаление на кръвоносните съдове

Хидрохлоротиазид

Много чести

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

Чести

- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прилошаване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кървене или получаване на синини по кожата)
- глюкоза в урината
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- лошо настроение (депресия)
- неправилен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- запек
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- лилави петна по кожата
- бъбречни нарушения

Много редки

- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задых, потъмняване на урината (хемолитична анемия, неестествен разпад на червени кръвни клетки в кръвоносните съдове или някъде другаде в тялото)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- силна болка в горната част на стомаха (възпаление на панкреаса)
- обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)
- затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задых (респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота

- слабост, получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- задух
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- висока температура (пирексия)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ IMPRIDA НСТ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Imprida НСТ след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след (Годен до:/EXP). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки на Imprida НСТ, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Imprida НСТ

- Активните вещества на Imprida НСТ са: амлодипин (като амлодипин безилат), валсартан и хидрохлоротиазид.
- Imprida НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са: целулоза, микрокристална; кросповидон; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк; титанов диоксид (E171); железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172).

Как изглежда Imprida НСТ и какво съдържа опаковката

- Imprida НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки са бледожълти, овални таблетки с надпис "NVR" от едната страна и "VDL" от другата.

Imprida НСТ се предлага в опаковки съдържащи 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки, в съставни опаковки от 280 таблетки (включващи 4 опаковки, всяка съдържаща 70 таблетки или 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки) и в болнични опаковки, съдържащи 56, 98 или 280 таблетки в еднородни блистери. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Imprida HCT и за какво се използва
2. Преди да приемете Imprida HCT
3. Как да приемате Imprida HCT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Imprida HCT
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА IMPRIDA HCT И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Imprida HCT таблетки съдържат три вещества наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. И трите вещества спомагат за контрола на високото кръвно налягане.

- Амлодипин принадлежи към група вещества наречени “калциеви антагонисти”. Амлодипин спира преминаването на калция в стената на кръвоносните съдове, което предотвратява свиването на кръвоносните съдове.
- Валсартан принадлежи към група вещества наречени “ангиотензин-II рецепторни блокери”. Ангиотензин II се произвежда от тялото и предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Валсартан действа чрез блокиране на ефекта на ангиотензин II.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група вещества, наречени “тиазидни диуретици”. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също понижава кръвното налягане.

В резултат на действието на трите механизма, кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

Imprida HCT се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, които вече приемат амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид и за които би било полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ IMPRIDA НСТ

Не приемайте Imprida НСТ

- ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Imprida НСТ и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”).
- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, сулфонамидни производни (лекарства, които се използват за лечение на гръдни или пикочни инфекции) или към някоя от останалите съставки на Imprida НСТ (вижте точка 6, “Какво съдържа Imprida НСТ”).
Ако мислите, че може да сте алергични, не приемайте Imprida НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.
- ако имате чернодробно заболяване, разрушаване на малките жлъчни пътища в черния дроб (билиарна цироза), водещо до натрупване на жлъчка в черния дроб (холестаза).
- ако имате **тежки** бъбречни проблеми или ако сте на диализно лечение.
- ако не можете да отделяте урина (анурия).
- ако имате твърде ниски нива на калий или натрий в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате твърде високи нива на калций в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате подагра (кристали пикочна киселина в ставите).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за вас не приемайте Imprida НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Imprida НСТ

- ако имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта (с или без симптоми, като мускулна слабост, мускулни спазми, неправилен сърдечен ритъм);
- ако имате ниски нива на натрий в кръвта (с или без симптоми, като умора, обърканост, потрепване на мускулите, конвулсии);
- ако имате високи нива на калций в кръвта (с или без симптоми като гадене, повръщане, запек, стомашна болка, често уриниране, жажда, мускулна слабост и трептене);
- ако приемате лекарства или вещества, които повишават количеството на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин. Може да се наложи нивата на калия в кръвта Ви да бъдат редовно проверявани;
- ако имате бъбречни проблеми, претърпели сте бъбречна трансплантация или са Ви казали, че имате стесняване на бъбречните артерии;
- ако имате чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали сърдечна недостатъчност или коронарна артериална болест, особено ако приемате максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg);
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате стеснение на клапите на сърцето (наречено “аортна или митрална стеноза”) или, че дебелината на сърдечния мускул е увеличена над нормата (наречено “обструктивна хипертрофична кардиомиопатия”);
- ако имате хипералдостеронизъм. Това е състояние при което надбъбречните жлези произвеждат прекалено много от хормона алдостерон. Ако това се отнася за Вас, не се препоръчва употребата на Imprida НСТ;
- ако имате заболяване, наречено системен лупус еритематодес (наречено още “вълчанка” или “СЛЕ”);
- ако имате диабет (високи нива на кръвна захар);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако сте имали алергични реакции към други лекарства за лечение на високо кръвно налягане или диуретици (вид лекарства, известни още като “обезводняващи таблетки”), особено ако имате астма или алергии;

- ако сте болни (повръщане или диария);
- ако имате замайване и/или Ви прималява по време на лечението с Imprida НСТ, информирайте Вашия лекар незабавно;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмица след започване на приема на Imprida НСТ. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, консултирайте се с Вашия лекар.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Imprida НСТ не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност и кърмене”).

Не се препоръчва употребата на Imprida НСТ при деца и юноши под 18 години.

Imprida НСТ и пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Imprida НСТ може да се използва при пациенти на възраст 65 години и повече в същите дози, както при останалите възрастни и по същия начин, както са приемали до момента трите вещества, наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. Пациентите в старческа възраст, особено тези, приемащи максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg), трябва да следят редовно кръвното си налягане.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да се наложи да спрете приема на едно от лекарствата. Това е особено важно, ако приемате някое от лекарствата изброени по-долу:

Не приемайте едновременно с:

- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин.

Приемайте с повишено внимание с:

- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- амантадин (лекарство за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- антиконвулсанти и стабилизатори на настроението, лекарства, които се използват за лечение на епилепсия и биполарни разстройства (напр. карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон);
- холестирамин, холестипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- симвастатин (лекарство, използвано за контрол на високия холестерол);
- циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган или при някои други заболявания, напр. ревматоиден артрит или атопичен дерматит);
- цитотоксични лекарства (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;

- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- верапамил, дилтиазем (лекарства за сърце);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образните изследвания);
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар (бета блокери, диазоксид);
- лекарства, които могат да индуцират *“torsades de pointes”* (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като адреналин или норадреналин;
- лекарства използвани за ХИВ/СПИН (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир);
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол);
- лекарства за лечение на улцерации и възпаление на хранопровода (карбенолоксон);
- лекарства за облекчаване на болка и възпаление, особено нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори);
- мускулни релаксанти (лекарства, които се използват за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- нитроглицерин и други нитрати или други вещества наречени “вазодилатори”;
- други лекарства за лечение на високо кръвно налягане, включително метилдопа;
- рифампицин (използва се например за лечение на туберкулоза);
- жълт кантарион;
- дантролен (инфузия при тежки отклонения в телесната температура);
- витамин D и калциеви соли.

Консултирайте се с Вашия лекар преди да приемате алкохол. Алкохолът може да понижи прекомерно кръвното Ви налягане и/или да повиши възможността да се чувствате замаяни или да Ви прималее.

Прием на Imprida НСТ с храна и напитки

Можете да приемате Imprida НСТ със или без храна. Хората, които приемат Imprida НСТ, не трябва да консумират грейпфрут или да сок от грейпфрут. Причината за това е, че грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на плазмените нива на активното вещество амлодипин, което от своя страна може да доведе до непредвидимо засилване на антихипертензивния ефект на Imprida НСТ.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна или е възможно да забременеете. По правило Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Imprida НСТ преди да забременеете или в момента, в който разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Imprida НСТ. Imprida НСТ не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозна вреда на Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Лечението с Imprida НСТ не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите, особено ако бебето Ви е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Подобно на много други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане това лекарство може да Ви накара да се чувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ IMPRIDA НСТ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Това ще Ви помогне да постигнете най-добрите резултати и ще понижи риска от нежелани реакции.

Обичайната доза на Imprida НСТ е **една таблетка** дневно.

- Най-добре е да приемате таблетките по едно и също време всеки ден, най-добре сутрин.
- Преглътнете таблетката цяла с чаша вода.
- Може да приемате Imprida НСТ със или без храна. Не приемайте Imprida НСТ заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут.

В зависимост от това как се повлиявате от лечението, Вашият лекар може да предложи повишаване или понижаване на дозата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Imprida НСТ

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Imprida НСТ, незабавно се свържете с Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Imprida НСТ

Ако сте пропуснали да приемете една доза от лекарството, приемете я веднага когато се сетите, след което приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако е наближило времето за следващата доза, просто приемете следващата таблетка в обичайното време. **Не вземайте** двойна доза (две таблетки наведнъж), за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Imprida НСТ

Прекратяването на лечението с Imprida НСТ може да влоши вашето заболяване. Не спирайте да приемате лекарството си, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Винаги приемайте лекарството, дори да се чувствате добре

Хората, които имат високо кръвно налягане често не забелязват никакви признаци на проблема. Мнозина се чувстват нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да получите най-добри резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря дори да се чувствате добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Imprida НСТ може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тези нежелани реакции могат да се проявят с известна честота, която се определя както следва:

много чести: проявяват се при повече от 1 потребител на 10;

чести: проявяват се при 1 до 10 потребители на 100;

нечести: проявяват се при 1 до 10 потребители на 1 000;

редки: проявяват се при 1 до 10 потребители на 10 000;

много редки: проявяват се при по-малко от 1 потребител на 10 000;

с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да налагат незабавна лекарска намеса:

Отидете незабавно при Вашия лекар, ако имате някой от изброените симптоми:

Чести

- замаяност
- ниско кръвно налягане (усещане за прилошаване, примаяване, внезапна загуба на съзнание)

Нечести

- силно намаляване на количеството отделена урина (намалена бъбречна функция)

Редки

- спонтанно кървене
- неправилен сърдечен ритъм
- чернодробно нарушение

Много редки

- алергични реакции със симптоми като обрив, сърбеж
- ангиоедем: подуване на лицето или устните или езика, затруднено дишане
- притискаща/стягаща болка в гърдите, която се засилва или не отминава
- слабост, образуване на синини, температура и чести инфекции
- скованост

Други възможни нежелани лекарствени реакции на Imprida НСТ:

Чести

- стомашен дискомфорт след хранене
- умора
- отоци
- ниски нива на калий в кръвта
- главоболие
- често уриниране

Нечести

- сърцебиене
- световъртеж
- зрителни нарушения
- стомашен дискомфорт
- болка в областта на гърдите
- повишаване на уреята, креатинина и пикочната киселина в кръвта
- високи нива на калций, мазнини или натрий в кръвта
- понижаване на калия в кръвта
- лош дъх
- диария
- сухота в устата
- гадене
- повръщане
- коремна болка
- наддаване на тегло
- загуба на апетит
- нарушения във вкусовите усещания
- болки в гърба
- отичане на ставите
- мускулни крампи/слабост/болка
- болки в крайниците
- нарушения при стоене прав или ходене
- слабост
- нарушения в координацията
- замаяност при изправяне или след упражнения
- липса на енергия
- нарушения на съня
- мравучкане или изтръпване
- невропатия
- сънливост
- внезапна, краткотрайна загуба на съзнание
- понижаване на кръвното налягане при изправяне
- импотентност
- кашлица
- задух
- възпалено гърло
- прекомерно потене
- сърбеж
- подуване, зачервяване и болка по хода на някоя вена
- зачервяване на кожата
- тремор

С неизвестна честота

- промени в кръвните изследвания за оценка на бъбречна функция, повишаване на нивата на калия в кръвта, понижаване на броя на червените кръвни клетки.

Нежелани реакции, които са съобщени при самостоятелно прилагане на амлодипин или валсартан или хидрохлоротиазид, но не са наблюдавани при Imprida НСТ или са наблюдавани с по-висока честота:

Амлодипин

Чести

- сърцебиене
- коремна болка
- гадене
- сънливост
- горещи вълни

Нечести

- шум в ушите
- промяна в чревната перисталтика
- болка
- спадане на телло
- болки в ставите
- тремор
- промени в настроението
- смущения при уриниране
- нощно уриниране
- увеличаване на гърдите при мъже
- хрема
- косопад
- кожни ерупции
- лилави петна по кожата
- обрив
- промяна в цвета на кожата

Много редки

- понижаване на броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- неправилен сърдечен ритъм
- коронарен инцидент
- възпаление на стомашната лигавица или панкреаса; разрастване на венците; отклонения в показателите за оценка на чернодробната функция
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината
- алергични реакции, включващи подуване на кожата в дълбочина и затруднено дишане
- високи нива на кръвна захар
- повишена мускулна скованост
- кожни реакции със зачервяване и белене на кожата, мехури по устните, очите или устната лигавица
- сърбящ обрив
- възпаление на кръвоносните съдове

С неизвестна честота

- скованост на крайниците и потрепване на ръцете

Валсартан

С неизвестна честота

- отклонения в резултатите при изследване броя на червените кръвни клетки
- понижаване в броя на някои видове бели кръвни клетки и тромбоцитите
- повишаване на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- отклонения в показателите за оценка на чернодробната функция
- алергични реакции, включващи подуване на кожата в дълбочина и затруднено дишане
- мускулни болки
- силно намаляване на количеството на отделената урина
- сърбеж
- обрив
- възпаление на кръвоносните съдове

Хидрохлоротиазид

Много често

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

Често

- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прилошаване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кървене или получаване на синини по кожата)
- глюкоза в урината
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- лошо настроение (депресия)
- неправилен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- запек
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- лилави петна по кожата
- бъбречни нарушения

Много редки

- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задух, потъмняване на урината (хемолитична анемия, неестествен разпад на червени кръвни клетки в кръвоносните съдове или някъде другаде в тялото)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- силна болка в горната част на стомаха (възпаление на панкреаса)
- обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)

- затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задух (респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота

- слабост, получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- задух
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- висока температура (пирексия)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ IMPRIDA НСТ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Imprida НСТ след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след (Годен до:/EXP). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки на Imprida НСТ, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Imprida НСТ

- Активните вещества на Imprida НСТ са: амлодипин (като амлодипин безилат), валсартан и хидрохлоротиазид.
- Imprida НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са: целулоза, микрокристална; кросповидон; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк; титанов диоксид (E171); желязен оксид, жълт (E172).

Как изглежда Imprida HCT и какво съдържа опаковката

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки са жълти, овални таблетки с надпис “NVR” от едната страна и “VEL” от другата.

Imprida HCT се предлага в опаковки съдържащи 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки, в съставни опаковки от 280 таблетки (включващи 4 опаковки, всяка съдържаща 70 таблетки или 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки) и в болнични опаковки, съдържащи 56, 98 или 280 таблетки в еднодозови блистери. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Imprida НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Imprida НСТ и за какво се използва
2. Преди да приемете Imprida НСТ
3. Как да приемате Imprida НСТ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Imprida НСТ
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА IMPRIDA НСТ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Imprida НСТ таблетки съдържат три вещества наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. И трите вещества спомагат за контрола на високото кръвно налягане.

- Амлодипин принадлежи към група вещества наречени “калциеви антагонисти”. Амлодипин спира преминаването на калция в стената на кръвоносните съдове, което предотвратява свиването на кръвоносните съдове.
- Валсартан принадлежи към група вещества наречени “ангиотензин-II рецепторни блокери”. Ангиотензин II се произвежда от тялото и предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Валсартан действа чрез блокиране на ефекта на ангиотензин II.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група вещества, наречени “тиазидни диуретици”. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също понижава кръвното налягане.

В резултат на действието на трите механизма, кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

Imprida НСТ се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, които вече приемат амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид и за които би било полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ IMPRIDA НСТ

Не приемайте Imprida НСТ

- ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Imprida НСТ и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”).
- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, сулфонамидни производни (лекарства, които се използват за лечение на гръдни или пикочни инфекции) или към някоя от останалите съставки на Imprida НСТ (вижте точка 6, “Какво съдържа Imprida НСТ”).
Ако мислите, че може да сте алергични, не приемайте Imprida НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.
- ако имате чернодробно заболяване, разрушаване на малките жлъчни пътища в черния дроб (билиарна цироза), водещо до натрупване на жлъчка в черния дроб (холестаза).
- ако имате **тежки** бъбречни проблеми или ако сте на диализно лечение.
- ако не можете да отделяте урина (анурия).
- ако имате твърде ниски нива на калий или натрий в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате твърде високи нива на калций в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате подагра (кристали пикочна киселина в ставите).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за вас не приемайте Imprida НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Imprida НСТ

- ако имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта (с или без симптоми, като мускулна слабост, мускулни спазми, неправилен сърдечен ритъм);
- ако имате ниски нива на натрий в кръвта (с или без симптоми, като умора, обърканост, потрепване на мускулите, конвулсии);
- ако имате високи нива на калций в кръвта (с или без симптоми като гадене, повръщане, запек, стомашна болка, често уриниране, жажда, мускулна слабост и трептене);
- ако приемате лекарства или вещества, които повишават количеството на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин. Може да се наложи нивата на калия в кръвта Ви да бъдат редовно проверявани;
- ако имате бъбречни проблеми, претърпели сте бъбречна трансплантация или са Ви казали, че имате стесняване на бъбречните артерии;
- ако имате чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали сърдечна недостатъчност или коронарна артериална болест, особено ако приемате максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg);
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате стеснение на клапите на сърцето (наречено “аортна или митрална стеноза”) или, че дебелината на сърдечния мускул е увеличена над нормата (наречено “обструктивна хипертрофична кардиомиопатия”);
- ако имате хипералдостеронизъм. Това е състояние при което надбъбречните жлези произвеждат прекалено много от хормона алдостерон. Ако това се отнася за Вас, не се препоръчва употребата на Imprida НСТ;
- ако имате заболяване, наречено системен лупус еритематодес (наречено още “вълчанка” или “СЛЕ”);
- ако имате диабет (високи нива на кръвна захар);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако сте имали алергични реакции към други лекарства за лечение на високо кръвно налягане или диуретици (вид лекарства, известни още като “обезводняващи таблетки”), особено ако имате астма или алергии;

- ако сте болни (повръщане или диария);
- ако имате замайване и/или Ви прималява по време на лечението с Imprida НСТ, информирайте Вашия лекар незабавно;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмица след започване на приема на Imprida НСТ. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, консултирайте се с Вашия лекар.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Imprida НСТ не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност и кърмене”).

Не се препоръчва употребата на Imprida НСТ при деца и юноши под 18 години.

Imprida НСТ и пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Imprida НСТ може да се използва при пациенти на възраст 65 години и повече в същите дози, както при останалите възрастни и по същия начин, както са приемали до момента трите вещества, наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. Пациентите в старческа възраст, особено тези, приемащи максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg), трябва да следят редовно кръвното си налягане.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да се наложи да спрете приема на едно от лекарствата. Това е особено важно, ако приемате някое от лекарствата изброени по-долу:

Не приемайте едновременно с:

- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин.

Приемайте с повишено внимание с:

- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- амантадин (лекарство за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- антиконвулсанти и стабилизатори на настроението, лекарства, които се използват за лечение на епилепсия и биполарни разстройства (напр. карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон);
- холестирамин, холестипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- симвастатин (лекарство, използвано за контрол на високия холестерол);
- циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган или при някои други заболявания, напр. ревматоиден артрит или атопичен дерматит);
- цитотоксични лекарства (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;

- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- верапамил, дилтиазем (лекарства за сърце);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образните изследвания);
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар (бета блокери, диазоксид);
- лекарства, които могат да индуцират “*torsades de pointes*” (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като адреналин или норадреналин;
- лекарства използвани за ХИВ/СПИН (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир);
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол);
- лекарства за лечение на улцерации и възпаление на хранопровода (карбенолоксон);
- лекарства за облекчаване на болка и възпаление, особено нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори);
- мускулни релаксанти (лекарства, които се използват за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- нитроглицерин и други нитрати или други вещества наречени “вазодилатори”;
- други лекарства за лечение на високо кръвно налягане, включително метилдопа;
- рифампицин (използва се например за лечение на туберкулоза);
- жълт кантарион;
- дантролен (инфузия при тежки отклонения в телесната температура);
- витамин D и калциеви соли.

Консултирайте се с Вашия лекар преди да приемате алкохол. Алкохолът може да понижи прекомерно кръвното Ви налягане и/или да повиши възможността да се чувствате замаяни или да Ви прималее.

Прием на Imprida НСТ с храна и напитки

Можете да приемате Imprida НСТ със или без храна. Хората, които приемат Imprida НСТ, не трябва да консумират грейпфрут или да сок от грейпфрут. Причината за това е, че грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на плазмените нива на активното вещество амлодипин, което от своя страна може да доведе до непредвидимо засилване на антихипертензивния ефект на Imprida НСТ.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна или е възможно да забременеете. По правило Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Imprida НСТ преди да забременеете или в момента, в който разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Imprida НСТ. Imprida НСТ не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозна вреда на Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Лечението с Imprida НСТ не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите, особено ако бебето Ви е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Подобно на много други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане това лекарство може да Ви накара да се чувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ IMPRIDA НСТ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Това ще Ви помогне да постигнете най-добрите резултати и ще понижи риска от нежелани реакции.

Обичайната доза на Imprida НСТ е **една таблетка** дневно.

- Най-добре е да приемате таблетките по едно и също време всеки ден, най-добре сутрин.
- Преглътнете таблетката цяла с чаша вода.
- Може да приемате Imprida НСТ със или без храна. Не приемайте Imprida НСТ заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут.

В зависимост от това как се повлиявате от лечението, Вашият лекар може да предложи повишаване или понижаване на дозата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Imprida НСТ

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Imprida НСТ, незабавно се свържете с Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Imprida НСТ

Ако сте пропуснали да приемете една доза от лекарството, приемете я веднага когато се сетите, след което приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако е наближило времето за следващата доза, просто приемете следващата таблетка в обичайното време. **Не вземайте** двойна доза (две таблетки наведнъж), за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Imprida НСТ

Прекратяването на лечението с Imprida НСТ може да влоши вашето заболяване. Не спирайте да приемате лекарството си, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Винаги приемайте лекарството, дори да се чувствате добре

Хората, които имат високо кръвно налягане често не забелязват никакви признаци на проблема. Мнозина се чувстват нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да получите най-добри резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря дори да се чувствате добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Imprida НСТ може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тези нежелани реакции могат да се проявят с известна честота, която се определя както следва:

много чести: проявяват се при повече от 1 потребител на 10;

чести: проявяват се при 1 до 10 потребители на 100;

нечести: проявяват се при 1 до 10 потребители на 1 000;

редки: проявяват се при 1 до 10 потребители на 10 000;

много редки: проявяват се при по-малко от 1 потребител на 10 000;

с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да налагат незабавна лекарска намеса:

Отидете незабавно при Вашия лекар, ако имате някой от изброените симптоми:

Чести

- замаяност
- ниско кръвно налягане (усещане за прилошаване, примаяване, внезапна загуба на съзнание)

Нечести

- силно намаляване на количеството отделена урина (намалена бъбречна функция)

Редки

- спонтанно кървене
- неправилен сърдечен ритъм
- чернодробно нарушение

Много редки

- алергични реакции със симптоми като обрив, сърбеж
- ангиоедем: подуване на лицето или устните или езика, затруднено дишане
- притискаща/стягаща болка в гърдите, която се засилва или не отминава
- слабост, образуване на синини, температура и чести инфекции
- скованост

Други възможни нежелани лекарствени реакции на Imprida НСТ:

Чести

- стомашен дискомфорт след хранене
- умора
- отоци
- ниски нива на калий в кръвта
- главоболие
- често уриниране

Нечести

- сърцебиене
- световъртеж
- зрителни нарушения
- стомашен дискомфорт
- болка в областта на гърдите
- повишаване на уреята, креатинина и пикочната киселина в кръвта
- високи нива на калций, мазнини или натрий в кръвта
- понижаване на калия в кръвта
- лош дъх
- диария

- сухота в устата
- гадене
- повръщане
- коремна болка
- наддаване на тегло
- загуба на апетит
- нарушения във вкусовите усещания
- болки в гърба
- отичане на ставите
- мускулни крампи/слабост/болка
- болки в крайниците
- нарушения при стоене прав или ходене
- слабост
- нарушения в координацията
- замаяност при изправяне или след упражнения
- липса на енергия
- нарушения на съня
- мравучкане или изтръпване
- невропатия
- сънливост
- внезапна, краткотрайна загуба на съзнание
- понижаване на кръвното налягане при изправяне
- импотентност
- кашлица
- задух
- възпалено гърло
- прекомерно потене
- сърбеж
- подуване, зачервяване и болка по хода на някоя вена
- зачервяване на кожата
- тремор

С неизвестна честота

- промени в кръвните изследвания за оценка на бъбречна функция, повишаване на нивата на калия в кръвта, понижаване на броя на червените кръвни клетки.

Нежелани реакции, които са съобщени при самостоятелно прилагане на амлодипин или валсартан или хидрохлоротиазид, но не са наблюдавани при Imprida НСТ или са наблюдавани с по-висока честота:

Амлодипин

Чести

- сърцебиене
- коремна болка
- гадене
- сънливост
- горещи вълни

Нечести

- шум в ушите
- промяна в чревната перисталтика
- болка
- спадане на тегло
- болки в ставите
- тремор
- промени в настроението
- смущения при уриниране
- нощно уриниране
- увеличаване на гърдите при мъже
- хрема
- косопад
- кожни ерупции
- лилави петна по кожата
- обрив
- промяна в цвета на кожата

Много редки

- понижаване на броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- неправилен сърдечен ритъм
- коронарен инцидент
- възпаление на стомашната лигавица или панкреаса; разрастване на венците; отклонения в показателите за оценка на чернодробната функция
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината
- алергични реакции, включващи подуване на кожата в дълбочина и затруднено дишане
- високи нива на кръвна захар
- повишена мускулна скованост
- кожни реакции със зачервяване и белене на кожата, мехури по устните, очите или устната лигавица
- сърбящ обрив
- възпаление на кръвоносните съдове

С неизвестна честота

- скованост на крайниците и потрепване на ръцете

Валсартан

С неизвестна честота

- отклонения в резултатите при изследване броя на червените кръвни клетки
- понижаване в броя на някои видове бели кръвни клетки и тромбоцитите
- повишаване на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- отклонения в показателите за оценка на чернодробната функция
- алергични реакции, включващи подуване на кожата в дълбочина и затруднено дишане
- мускулни болки
- силно намаляване на количеството на отделената урина
- сърбеж
- обрив
- възпаление на кръвоносните съдове

Хидрохлоротиазид

Много често

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

Често

- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прилошаване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кървене или получаване на синини по кожата)
- глюкоза в урината
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- лошо настроение (депресия)
- неправилен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- запек
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- лилави петна по кожата
- бъбречни нарушения

Много редки

- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задых, потъмняване на урината (хемолитична анемия, неестествен разпад на червени кръвни клетки в кръвоносните съдове или някъде другаде в тялото)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- силна болка в горната част на стомаха (възпаление на панкреаса)
- обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)
- затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задых (респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота

- слабост, получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- задух
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- висока температура (пирексия)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ IMPRIDA НСТ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Imprida НСТ след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след (Годен до:/EXP). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки на Imprida НСТ, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Imprida НСТ

- Активните вещества на Imprida НСТ са: амлодипин (като амлодипин безилат), валсартан и хидрохлоротиазид.
- Imprida НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са: целулоза, микрокристална; кросповидон; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк; титанов диоксид (E171); желязен оксид, жълт (E172).

Как изглежда Imprida НСТ и какво съдържа опаковката

- Imprida НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки са кафявожълти, овални таблетки с надпис "NVR" от едната страна и "VHL" от другата.

Imprida НСТ се предлага в опаковки съдържащи 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки, в съставни опаковки от 280 таблетки (включващи 4 опаковки, всяка съдържаща 70 таблетки или 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки) и в болнични опаковки, съдържащи 56, 98 или 280 таблетки в еднородни блистери. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки

Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Imprida НСТ и за какво се използва
2. Преди да приемете Imprida НСТ
3. Как да приемате Imprida НСТ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Imprida НСТ
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА IMPRIDA НСТ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Imprida НСТ таблетки съдържат три вещества наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. И трите вещества спомагат за контрола на високото кръвно налягане.

- Амлодипин принадлежи към група вещества наречени “калциеви антагонисти”. Амлодипин спира преминаването на калция в стената на кръвоносните съдове, което предотвратява свиването на кръвоносните съдове.
- Валсартан принадлежи към група вещества наречени “ангиотензин-II рецепторни блокери”. Ангиотензин II се произвежда от тялото и предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Валсартан действа чрез блокиране на ефекта на ангиотензин II.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група вещества, наречени “тиазидни диуретици”. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също понижава кръвното налягане.

В резултат на действието на трите механизма, кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

Imprida НСТ се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, които вече приемат амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид и за които би било полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ IMPRIDA НСТ

Не приемайте Imprida НСТ

- ако сте бременна след 3-ия месец. (По-добре да избягвате употребата на Imprida НСТ и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”).
- ако сте **алергични** (свръхчувствителни) към амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, сулфонамидни производни (лекарства, които се използват за лечение на гръдни или пикочни инфекции) или към някоя от останалите съставки на Imprida НСТ (вижте точка 6, “Какво съдържа Imprida НСТ”).
Ако мислите, че може да сте алергични, не приемайте Imprida НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.
- ако имате чернодробно заболяване, разрушаване на малките жлъчни пътища в черния дроб (билиарна цироза), водещо до натрупване на жлъчка в черния дроб (холестаза).
- ако имате **тежки** бъбречни проблеми или ако сте на диализно лечение.
- ако не можете да отделяте урина (анурия).
- ако имате твърде ниски нива на калий или натрий в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате твърде високи нива на калций в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате подагра (кристали пикочна киселина в ставите).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за вас не приемайте Imprida НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Imprida НСТ

- ако имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта (с или без симптоми, като мускулна слабост, мускулни спазми, неправилен сърдечен ритъм);
- ако имате ниски нива на натрий в кръвта (с или без симптоми, като умора, обърканост, потрепване на мускулите, конвулсии);
- ако имате високи нива на калций в кръвта (с или без симптоми като гадене, повръщане, запек, стомашна болка, често уриниране, жажда, мускулна слабост и трептене);
- ако приемате лекарства или вещества, които повишават количеството на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин. Може да се наложи нивата на калия в кръвта Ви да бъдат редовно проверявани;
- ако имате бъбречни проблеми, претърпели сте бъбречна трансплантация или са Ви казали, че имате стесняване на бъбречните артерии;
- ако имате чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали сърдечна недостатъчност или коронарна артериална болест, особено ако приемате максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg);
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате стеснение на клапите на сърцето (наречено “аортна или митрална стеноза”) или, че дебелината на сърдечния мускул е увеличена над нормата (наречено “обструктивна хипертрофична кардиомиопатия”);
- ако имате хипералдостеронизъм. Това е състояние при което надбъбречните жлези произвеждат прекалено много от хормона алдостерон. Ако това се отнася за Вас, не се препоръчва употребата на Imprida НСТ;
- ако имате заболяване, наречено системен лупус еритематодес (наречено още “вълчанка” или “СЛЕ”);
- ако имате диабет (високи нива на кръвна захар);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;
- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако сте имали алергични реакции към други лекарства за лечение на високо кръвно налягане или диуретици (вид лекарства, известни още като “обезводняващи таблетки”), особено ако имате астма или алергии;

- ако сте болни (повръщане или диария);
- ако имате замайване и/или Ви прималява по време на лечението с Imprida НСТ, информирайте Вашия лекар незабавно;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмица след започване на приема на Imprida НСТ. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, консултирайте се с Вашия лекар.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте (или мислите, че може да сте) бременна. Imprida НСТ не се препоръчва по време на ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се употребява през този период (вижте раздел “Бременност и кърмене”).

Не се препоръчва употребата на Imprida НСТ при деца и юноши под 18 години.

Imprida НСТ и пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Imprida НСТ може да се използва при пациенти на възраст 65 години и повече в същите дози, както при останалите възрастни и по същия начин, както са приемали до момента трите вещества, наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. Пациентите в старческа възраст, особено тези, приемащи максималната доза Imprida НСТ (10 mg/320 mg/25 mg), трябва да следят редовно кръвното си налягане.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да се наложи да спрете приема на едно от лекарствата. Това е особено важно, ако приемате някое от лекарствата изброени по-долу:

Не приемайте едновременно с:

- литий (лекарство използвано за лечение на някои видове депресия);
- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин.

Приемайте с повишено внимание с:

- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- амантадин (лекарство за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- антиконвулсанти и стабилизатори на настроението, лекарства, които се използват за лечение на епилепсия и биполярни разстройства (напр. карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон);
- холестирамин, холестипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- симвастатин (лекарство, използвано за контрол на високия холестерол);
- циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган или при някои други заболявания, напр. ревматоиден артрит или атопичен дерматит);
- цитотоксични лекарства (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;

- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- верапамил, дилтиазем (лекарства за сърце);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образните изследвания);
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар (бета блокери, диазоксид);
- лекарства, които могат да индуцират *“torsades de pointes”* (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като адреналин или норадреналин;
- лекарства използвани за ХИВ/СПИН (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир);
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол);
- лекарства за лечение на улцерации и възпаление на хранопровода (карбенолоксон);
- лекарства за облекчаване на болка и възпаление, особено нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори);
- мускулни релаксанти (лекарства, които се използват за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- нитроглицерин и други нитрати или други вещества наречени “вазодилатори”;
- други лекарства за лечение на високо кръвно налягане, включително метилдопа;
- рифампицин (използва се например за лечение на туберкулоза);
- жълт кантарион;
- дантролен (инфузия при тежки отклонения в телесната температура);
- витамин D и калциеви соли.

Консултирайте се с Вашия лекар преди да приемате алкохол. Алкохолът може да понижи прекомерно кръвното Ви налягане и/или да повиши възможността да се чувствате замаяни или да Ви прималее.

Прием на Imprida НСТ с храна и напитки

Можете да приемате Imprida НСТ със или без храна. Хората, които приемат Imprida НСТ, не трябва да консумират грейпфрут или да сок от грейпфрут. Причината за това е, че грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на плазмените нива на активното вещество амлодипин, което от своя страна може да доведе до непредвидимо засилване на антихипертензивния ефект на Imprida НСТ.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна или е възможно да забременеете. По правило Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Imprida НСТ преди да забременеете или в момента, в който разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Imprida НСТ. Imprida НСТ не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозна вреда на Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Лечението с Imprida НСТ не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите, особено ако бебето Ви е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Подобно на много други лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане това лекарство може да Ви накара да се чувствате замаяни. Ако получите този симптом не шофирайте и не работете с машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ IMPRIDA НСТ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Това ще Ви помогне да постигнете най-добрите резултати и ще понижи риска от нежелани реакции.

Обичайната доза на Imprida НСТ е **една таблетка** дневно.

- Най-добре е да приемате таблетките по едно и също време всеки ден, най-добре сутрин.
- Преглътнете таблетката цяла с чаша вода.
- Може да приемате Imprida НСТ със или без храна. Не приемайте Imprida НСТ заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут.

В зависимост от това как се повлиявате от лечението, Вашият лекар може да предложи повишаване или понижаване на дозата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Imprida НСТ

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Imprida НСТ, незабавно се свържете с Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Imprida НСТ

Ако сте пропуснали да приемете една доза от лекарството, приемете я веднага когато се сетите, след което приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако е наближило времето за следващата доза, просто приемете следващата таблетка в обичайното време. **Не вземайте** двойна доза (две таблетки наведнъж), за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Imprida НСТ

Прекратяването на лечението с Imprida НСТ може да влоши вашето заболяване. Не спирайте да приемате лекарството си, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Винаги приемайте лекарството, дори да се чувствате добре

Хората, които имат високо кръвно налягане често не забелязват никакви признаци на проблема. Мнозина се чувстват нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да получите най-добри резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря дори да се чувствате добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Imprida НСТ може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тези нежелани реакции могат да се проявят с известна честота, която се определя както следва:

много чести: проявяват се при повече от 1 потребител на 10;

чести: проявяват се при 1 до 10 потребители на 100;

нечести: проявяват се при 1 до 10 потребители на 1 000;

редки: проявяват се при 1 до 10 потребители на 10 000;

много редки: проявяват се при по-малко от 1 потребител на 10 000;

с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да налагат незабавна лекарска намеса:

Отидете незабавно при Вашия лекар, ако имате някой от изброените симптоми:

Чести

- замаяност
- ниско кръвно налягане (усещане за прилошаване, примаяване, внезапна загуба на съзнание)

Нечести

- силно намаляване на количеството отделена урина (намалена бъбречна функция)

Редки

- спонтанно кървене
- неправилен сърдечен ритъм
- чернодробно нарушение

Много редки

- алергични реакции със симптоми като обрив, сърбеж
- ангиоедем: подуване на лицето или устните или езика, затруднено дишане
- притискаща/стягаща болка в гърдите, която се засилва или не отминава
- слабост, образуване на синини, температура и чести инфекции
- скованост

Други възможни нежелани лекарствени реакции на Imprida НСТ:

Чести

- стомашен дискомфорт след хранене
- умора
- отоци
- ниски нива на калий в кръвта
- главоболие
- често уриниране

Нечести

- сърцебиене
- световъртеж
- зрителни нарушения
- стомашен дискомфорт
- болка в областта на гърдите
- повишаване на уреята, креатинина и пикочната киселина в кръвта
- високи нива на калций, мазнини или натрий в кръвта
- понижаване на калия в кръвта
- лош дъх
- диария

- сухота в устата
- гадене
- повръщане
- коремна болка
- наддаване на тегло
- загуба на апетит
- нарушения във вкусовите усещания
- болки в гърба
- отичане на ставите
- мускулни крампи/слабост/болка
- болки в крайниците
- нарушения при стоене прав или ходене
- слабост
- нарушения в координацията
- замаяност при изправяне или след упражнения
- липса на енергия
- нарушения на съня
- мравучкане или изтръпване
- невропатия
- сънливост
- внезапна, краткотрайна загуба на съзнание
- понижаване на кръвното налягане при изправяне
- импотентност
- кашлица
- задух
- възпалено гърло
- прекомерно потене
- сърбеж
- подуване, зачервяване и болка по хода на някоя вена
- зачервяване на кожата
- тремор

С неизвестна честота

- промени в кръвните изследвания за оценка на бъбречна функция, повишаване на нивата на калия в кръвта, понижаване на броя на червените кръвни клетки.

Нежелани реакции, които са съобщени при самостоятелно прилагане на амлодипин или валсартан или хидрохлоротиазид, но не са наблюдавани при Imprida НСТ или са наблюдавани с по-висока честота:

Амлодипин

Чести

- сърцебиене
- коремна болка
- гадене
- сънливост
- горещи вълни

Нечести

- шум в ушите
- промяна в чревната перисталтика
- болка
- спадане на тегло
- болки в ставите
- тремор
- промени в настроението
- смущения при уриниране
- нощно уриниране
- увеличаване на гърдите при мъже
- хрема
- косопад
- кожни ерупции
- лилави петна по кожата
- обрив
- промяна в цвета на кожата

Много редки

- понижаване на броя на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- неправилен сърдечен ритъм
- коронарен инцидент
- възпаление на стомашната лигавица или панкреаса; разрастване на венците; отклонения в показателите за оценка на чернодробната функция
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината
- алергични реакции, включващи подуване на кожата в дълбочина и затруднено дишане
- високи нива на кръвна захар
- повишена мускулна скованост
- кожни реакции със зачервяване и белене на кожата, мехури по устните, очите или устната лигавица
- сърбящ обрив
- възпаление на кръвоносните съдове

С неизвестна честота

- скованост на крайниците и потрепване на ръцете

Валсартан

С неизвестна честота

- отклонения в резултатите при изследване броя на червените кръвни клетки
- понижение в броя на някои видове бели кръвни клетки и тромбоцитите
- повишаване на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- отклонения в показателите за оценка на чернодробната функция
- алергични реакции, включващи подуване на кожата в дълбочина и затруднено дишане
- мускулни болки
- силно намаляване на количеството на отделената урина
- сърбеж
- обрив
- възпаление на кръвоносните съдове

Хидрохлоротиазид

Много често

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

Често

- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прилошаване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

Редки

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кървене или получаване на синини по кожата)
- глюкоза в урината
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- лошо настроение (депресия)
- неправилен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- запек
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- лилави петна по кожата
- бъбречни нарушения

Много редки

- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задых, потъмняване на урината (хемолитична анемия, неестествен разпад на червени кръвни клетки в кръвоносните съдове или някъде другаде в тялото)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- силна болка в горната част на стомаха (възпаление на панкреаса)
- обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (реакции на свръхчувствителност)
- затруднено дишане с висока температура, кашлица, свирене на гърдите, задых (респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежки кожни заболявания, причиняващи обрив, зачервяване, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

С неизвестна честота

- слабост, получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)
- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- задух
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- висока температура (пирексия)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ IMPRIDA НСТ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Imprida НСТ след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след (Годен до:/EXP). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки на Imprida НСТ, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Imprida НСТ

- Активните вещества на Imprida НСТ са: амлодипин (като амлодипин безилат), валсартан и хидрохлоротиазид.
- Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат), 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид. Другите съставки са: целулоза, микрокристална; кросповидон; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк; титанов диоксид (E171); желязен оксид, жълт (E172).

Как изглежда Imprida НСТ и какво съдържа опаковката

- Imprida НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки са кафявожълти, овални таблетки с надпис "NVR" от едната страна и "VFL" от другата.

Imprida НСТ се предлага в опаковки съдържащи 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки, в съставни опаковки от 280 таблетки (включващи 4 опаковки, всяка съдържаща 70 таблетки или 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки) и в болнични опаковки, съдържащи 56, 98 или 280 таблетки в еднородни блистери. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Lacer, S.A.
Tel: +34 93 446 53 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба