

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Bílé oválné bikonvexní tablety se zkosenými okraji, potištěné „NVR“ na jedné straně a „VCL“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze jako náhradní terapie u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je uspokojivě kontrolován amlodipinem, valsartanem a hydrochlorothiazidem (HCT) podávanými odděleně, nebo dvojkombinací podávanou současně s jednou látkou samostatně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Imprida HCT je jedna tableta denně, užívaná nejlépe ráno.

Před převedením na Impridu HCT by měli být pacienti kompenzováni na stálých dávkách jednotlivých složek kombinace užívaných ve stejný čas. Dávka přípravku Imprida HCT by měla být stanovena na základě dávek jednotlivých složek kombinace v době převádění.

Maximální doporučená dávka přípravku Imprida HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2). S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů s anurií (viz bod 4.3) a u pacientů se závažnou renální poruchou (hodnota glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka valsartanu 80 mg, a proto není přípravek Imprida HCT pro tuto skupinu pacientů vhodný (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

Existuje omezená zkušenost s užíváním přípravku Imprida HCT, zvláště v maximální dávce, u pacientů se srdečním selháním nebo ischemickou chorobou srdeční. U pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční se doporučuje opatrnost, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (65 roků nebo více)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Imprida HCT u pediatrické populace (pacienti mladší 18 let) v indikaci esenciální hypertenze.

Způsob podání

Impridu HCT je možné užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé, zapíjejí se trochou vody, a to ve stejný čas každý den, nejlépe ráno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza.
- Závažná porucha funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie a dialyzovaní pacienti.
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

Nadměrná hypotenze, včetně ortostatické hypotenze, byla v kontrolované studii na pacientech se středně závažnou až závažnou nekomplikovanou hypertenzí pozorována u 1,7 % pacientů léčených maximální dávkou přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) ve srovnání s 1,8 % pacientů léčených kombinací valsartan/hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % léčených kombinací amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) a 0,2 % léčených kombinací hydrochlorothiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolemií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby přípravkem Imprida HCT. Imprida HCT by měla být užívána pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolemie.

Jestliže se u pacienta užívajícího Impridu HCT objeví nadměrná hypotenze, měl by být uložen do polohy vleže, a pokud je to nutné, měl by dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Jakmile je krevní tlak stabilizován, je možné pokračovat v léčbě.

Změny sérových elektrolytů

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

V kontrolované studii přípravku Imprida HCT se u mnoha pacientů opačné účinky 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu na sérovou hladinu draslíku přibližně vyrovnaly. U jiných pacientů mohl být dominantní jeden či druhý účinek. Pravidelné stanovení sérových elektrolytů by mělo být prováděno ve vhodných intervalech k detekci elektrolytové nerovnováhy.

Pravidelné stanovení elektrolytů a především draslíku v séru by mělo být prováděno ve vhodných intervalech tak, aby byla detekována možná elektrolytová nerovnováha, a to zvláště u pacientů s jinými rizikovými faktory, jako jsou zhoršená funkce ledvin, léčba jinými léčivými přípravky nebo anamnéza elektrolytové nerovnováhy v minulosti.

Valsartan

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretiky šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.), není doporučeno. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

Hydrochlorothiazid

Léčba přípravkem Imprida HCT by měla být zahájena pouze po úpravě hypokalemie a hypomagnesemie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalemie nebo zhoršit již existující hypokalemii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalemie, má být podávání přípravku Imprida HCT přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatremie a hypochloremické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatremii. Byla pozorována hyponatremie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem by měla být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatremie. V případě závažné nebo rychlé hyponatremie, vyvíjející se během léčby přípravkem Imprida HCT, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natremie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Porucha funkce ledvin

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě přípravkem Imprida HCT je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů (včetně draslíku), kreatininu a kyseliny močové. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupujících dialýzu (viz bod 4.3).

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávky přípravku Imprida HCT.

Stenóza renální arterie

Data o podávání přípravku Imprida HCT pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná.

Transplantace ledvin

Dosud nejsou zkušenosti s bezpečným podáváním přípravku Imprida HCT pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

Valsartan je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí, zatímco amlodipin je extenzivně metabolizován v játrech. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka 80 mg valsartanu, z tohoto důvodu není Imprida HCT vhodná pro tuto skupinu pacientů (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

U citlivých jedinců je možné předpokládat změny funkce ledvin jako důsledek inhibice renin-angiotensin-aldosteronového systému. Léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisty angiotensinových receptorů byla u pacientů se závažným srdečním selháním, jejichž funkce ledvin závisí na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému, doprovázena oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Podobné výsledky byly hlášeny s valsartanem.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie třídy III a IV dle NYHA (New York Heart Association Classification) byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému navzdory nesignifikantnímu rozdílu v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční, především při použití maximální dávky přípravku, 10 mg/320 mg/25 mg, protože pro tuto skupinu pacientů jsou dostupná jen omezená data.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vasodilatačních přípravků je u pacientů s aortální nebo mitrální stenózou nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčeni valsartanem, antagonistou angiotenzinu II, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivován. Proto není užívání Impridy HCT u této skupiny pacientů doporučeno.

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávek inzulínu či perorálních antidiabetik.

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u symptomatické hyperurikemie. Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikemii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují exkreci vápníku močí a mohou způsobovat intermitentní a mírnou elevaci sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcemií a má být užíván pouze po úpravě již existující hyperkalcemie. Podávání přípravku Imprida HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcemie. Sérové hladiny vápníku by měly být během léčby thiazidy pravidelně monitorovány. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem skryté hyperparatyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Imprida HCT objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdne po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku.

Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovatelný, je třeba zvážit rychlou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu k jiným antagonistům receptoru pro angiotensin II. Reakce přecitlivělosti vůči hydrochlorothiazidu je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, a to především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro přípravek Imprida HCT nebyly prováděny žádné formální studie lékových interakcí s jinými léčivými přípravky. V tomto bodu jsou proto uvedeny pouze informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou známy pro jednotlivé léčivé látky přípravku.

Je nicméně důležité vzít v potaz, že přípravek Imprida HCT může zvyšovat hypotenzivní účinek jiných antihypertenziv.

Současné podávání se nedoporučuje

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan a HCT	Lithium	Při současném podávání ACE inhibitorů a thiazidů, jako je hydrochlorothiazid, bylo popsáno reverzibilní zvýšení lithia v séru a toxické účinky. I přes nedostatek zkušeností se současným podáváním valsartanu a lithia se tato kombinace nedoporučuje. Jestliže je tato kombinace nutná, doporučuje se pečlivé sledování hladiny lithia (viz bod 4.4).
Valsartan	Draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku	Jestliže je považováno za nezbytné předepisovat léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem, doporučuje se časté monitorování hladin draslíku v plazmě.
Amlodipin	Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

Opatrnost vyžadována při současném užití

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Amlodipin	<i>Inhibitory CYP3A4</i> (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antiepileptika, [např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, třezalka tečkovaná [<i>Hypericum perforatum</i>])	Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.
	<i>Simvastatin</i>	Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

	<i>Dantrolen (infuze)</i>	U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina (>3 g/den), neselektivní NSAID</i>	NSAID mohou oslabit antihypertenzní účinek antagonistů angiotensinu II a hydrochlorothiazidu, jestliže jsou podávány současně. Navíc současné podání přípravku Imprida HCT a NSAID může vést ke zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Z tohoto důvodu se na začátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí, stejně jako adekvátní hydratace pacienta.
Valsartan	<i>Inhibitory membránového přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir)</i>	Výsledky z in vitro studie na lidské jaterní tkáni naznačují, že valsartan je substrátem jaterního přenašeče OATP1B1 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Současné podávání inhibitorů přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty nebo narkotika</i>	Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.
	<i>Amantadin</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.
	<i>Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku</i>	Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.
	<i>Antidiabetika (např. inzulin a perorální antidiabetika) – Metformin</i>	Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná. Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.
	<i>Cyklosporin</i>	Současná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

<i>Digitalisové glykosidy</i>	Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.
<i>Jodové kontrastní látky</i>	V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.
<i>Iontoměniče</i>	Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřice, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu draslíku</i>	Hypokalemizující účinky hydrochlorothiazidu mohou být zesíleny současným podáním kalium-deplečními diuretik, kortikosteroidů, laxativ, adrenokortikotropního hormonu (ACTH), amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G a derivátů kyseliny salicylové nebo antiarytmik. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací amlodipin /valsartan /hydrochlorothiazid, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku</i>	Hyponatremické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.
<i>Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes</i>	Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se současným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat torsades de pointes, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.
<i>Léčivé přípravky používané k léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)</i>	Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfinpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.
<i>Metyldopa</i>	Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.
<i>Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek derivátů kurare.

<i>Další antihypertensiva</i>	Thiazidy zvyšují antihypertenzní účinky dalších antihypertenziv (např. guanetidinu, methyldopy, betablokátorů, vasodilatátorů, blokátorů kalciových kanálů, ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin (ARB) a přímých reninových inhibitorů (DRI).
<i>Vasopresorické aminy</i> (např. noradrenalin, adrenalin)	Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.
<i>Vitamin D a soli vápníku</i>	Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcemii u pacientů se sklonem k hyperkalcemii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Bez interakce

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan	<i>Ostatní</i> (cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenklamid)	Při monoterapii valsartanem nebyly nalezeny klinicky významné interakce s následujícími léčivými látkami: cimetidinem, warfarinem, furosemidem, digoxinem, atenololem, indometacinem, hydrochlorothiazidem, amlodipinem, glibenklamidem. Některé z těchto látek by mohly mít interakci s hydrochlorothiazidovou složkou přípravku Imprida HCT (viz interakce související s HCT).
Amlodipin	<i>Ostatní</i>	V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu, ani cyklosporinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Valsartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfuzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Zkušenosti s podáním přípravku Imprida HCT těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě dostupných dat vztahujících se k jednotlivým složkám se nedoporučuje použití přípravku Imprida HCT během prvního trimestru těhotenství a přípravek je kontraindikovaný během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu a/nebo amlodipinu během kojení.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka. Používání přípravku Imprida HCT během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Imprida HCT používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší. Je vhodnější zvolit jinou léčbu s lépe prověřeným bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Klinické studie zabývající se fertilitou nebyly provedeny u přípravku Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6-tinásobkem maximální doporučené dávky pro člověka počítáno v mg/m² (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

Amlodipin

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je nutné myslet na to, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo slabost.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil přípravku Imprida HCT uvedený níže je založen na klinických studiích prováděných s přípravkem Imprida HCT a na známém bezpečnostním profilu jednotlivých složek, amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Informace týkající se Impridy HCT

Bezpečnost přípravku Imprida HCT byla hodnocena v jeho maximální dávce 10 mg/320 mg/25 mg v jedné kontrolované krátkodobé (8 týdnů) studii zahrnující 2 271 pacientů, z nichž 582 užívalo valsartan v kombinaci s amlodipinem a hydrochlorothiazidem. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné a jen zřídka vyžadovaly přerušení léčby. V této studii s aktivní kontrolou byly nejčastějšími důvody přerušení léčby přípravkem Imprida HCT točení hlavy a hypotenze (0,7 %).

V této 8týdenní kontrolované studii nebyly pozorovány při léčbě trojkombinací žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky ve srovnání se známými účinky monoterapie či duální terapie jednotlivými složkami.

V této 8týdenní kontrolované studii byly laboratorní změny pozorované při léčbě kombinací Impridy HCT mírné a v souladu s farmakologickým účinkem jednotlivých složek. Přítomnost valsartanu v trojitě kombinaci snižovala hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu.

Následující nežádoucí účinky, uvedené dle systému orgánových tříd a četnosti MedDRA, se týkají přípravku Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) a amlodipinu, valsartanu a HCT samostatně. Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně	--	--	--	Velmi vzácné
	Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu	--	--	Není známo	--
	Hemolytická anémie	--	--	--	Velmi vzácné
	Leukopenie	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Neutropenie	--	--	Není známo	--
	Trombocytopenie, občas s purpurou	--	Velmi vzácné	Není známo	Vzácné
	Aplastická anémie	--	--	--	Není známo

Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost	--	Velmi vzácné	Není známo	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Méně časté	--	--	--
	Hyperkalcemie	Méně časté	--	--	Vzácné
	Hyperglykemie	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Hyperlipidemie	Méně časté	--	--	--
	Hyperurikemie	Méně časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Velmi vzácné
	Hypokalemie	Časté	--	--	Velmi časté
	Hypomagnesemie	--	--	--	Časté
	Hyponatremie	Méně časté	--	--	Časté
	Zhoršení metabolického stavu diabetiků	--	--	--	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Deprese	--	--	--	Vzácné
	Nespavost/poruchy spánku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Změny nálady	--	Méně časté	--	
Poruchy nervového systému	Abnormální koordinace	Méně časté	--	--	--
	Závratě	Časté	Časté	--	Vzácné
	Posturální závratě, závratě při námaze	Méně časté	--	--	--
	Dysgeusie	Méně časté	Méně časté	--	--
	Extrapiramidový syndrom	--	Není známo	--	--
	Bolest hlavy	Časté	Časté	--	Vzácné
	Hypertonie	--	Velmi vzácné	--	--
	Letargie	Méně časté	--	--	--
	Parestezie	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Periferní neuropatie, neuropatie	Méně časté	Velmi vzácné	--	--
	Ospalost	Méně časté	Časté	--	--
	Synkopa	Méně časté	Méně časté	--	--
	Třes	--	Méně časté	--	--
Poruchy oka	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	--	--	--	Není známo
	Poruchy zraku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	--	Méně časté	--	--
	Závrať	Méně časté	--	Méně časté	--
Srdeční poruchy	Palpitace	--	Časté	--	--
	Tachykardie	Méně časté	--	--	--
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Infarkt myokardu	--	Velmi vzácné	--	--
Cévní poruchy	Zarudnutí	--	Časté	--	--
	Hypotenze	Časté	Méně časté	--	--
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	--	--	Časté
	Flebitida, tromboflebitida	Méně časté	--	--	--
	Vaskulitida	--	Velmi vzácné	Není známo	--

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté	--
	Dyspnoe	Méně časté	Méně časté	--	--
	Respirační nedostatečnost, plicní edém, pneumonitis	--	--	--	Velmi vzácné
	Rýma	--	Méně časté	--	--
	Podráždění hrdla	Méně časté	--	--	--
Gastrointestinální poruchy	Abdominální dyskomfort či bolesti břicha	Méně časté	Časté	Méně časté	Vzácné
	Zápach dechu	Méně časté	--	--	--
	Změna vyprazdňování	--	Méně časté	--	--
	Zácpa	--	--	--	Vzácné
	Snížená chuť k jídlu	--	--	--	Časté
	Průjem	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté	--	--
	Dyspepsie	Časté	Méně časté	--	--
	Gastritis	--	Velmi vzácné	--	--
	Hyperplazie dásní	--	Velmi vzácné	--	--
	Nevolnost	Méně časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitida	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Zvracení	Méně časté	Méně časté	--	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Elevace jaterních enzymů, včetně nárůstu sérového bilirubinu	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Hepatitida	--	Velmi vzácné	--	--
	Intrahepatální cholestáza žloutenka	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	--	Méně časté	--	
	Angioedém	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes	--	--	--	Velmi vzácné
	Erythema multiforme	--	Velmi vzácné	--	Není známo
	Exantém	--	Méně časté	--	--
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté	--	--
	Reakce fotosenzitivity*	--	--	--	Vzácné
	Pruritus	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Purpura	--	Méně časté	--	Vzácné
	Vyrážka	--	Méně časté	Není známo	Časté
	Zbarvení kůže	--	Méně časté	--	--
	Kopřivka a další formy vyrážky	--	Velmi vzácné	--	Časté
	Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza	--	--	--	Velmi vzácné

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	--	Méně časté	--	--
	Bolest zad	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky kloubů	Méně časté	--	--	--
	Svalové křeče	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Svalová slabost	Méně časté	--	--	--
	Myalgie	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Bolest končetin	Méně časté	--	--	--
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení hladiny sérového kreatininu	Méně časté	--	Není známo	--
	Poruchy močení		Méně časté		
	Noční močení	--	Méně časté	--	--
	Polakisurie	Časté	Méně časté		
	Dysfunkce ledvin	--	--	--	Není známo
	Akutní renální selhání	Méně časté	--	--	Není známo
	Renální selhání a poškození	--	--	Není známo	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	Méně časté	Méně časté	--	Časté
	Gynekomastie		Méně časté	--	--
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Abázie, poruchy chůze	Méně časté	--	--	--
	Astenie	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Nepříjemné pocity, malátnost	Méně časté	Méně časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Méně časté	--
	Nekardiální bolesti na hrudi	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky	Časté	Časté	--	--
	Bolest	--	Méně časté	--	--
	Horečka	--	--	--	Není známo
Vyšetření	Zvýšení hladiny lipidů		--		Velmi časté
	Zvýšení hladiny urey	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení hladiny kyseliny močové	Méně časté	--	--	
	Glykosurie				Vzácné
	Snížení sérové hladiny draslíku	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení sérové hladiny draslíku	--	--	Není známo	--
	Nárůst tělesné hmotnosti	Méně časté	Méně časté	--	--
	Pokles tělesné hmotnosti	--	Méně časté	--	--

* Viz bod 4.4 Fotosenzitivita

4.9 Předávkování

Příznaky

Dosud nejsou zkušenosti s předávkováním přípravkem Imprida HCT. Hlavním projevem předávkování valsartanem je možná výrazná hypotenze se závratěmi. Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. U amlodipinu byla hlášena výrazná dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

Léčba

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Klinicky významná hypotenze po předávkování přípravkem Imprida HCT vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pomocí pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vasokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů.

Amlodipin

Pokud je doba od požití léku krátká, lze zvážit indukci zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu signifikantně snížilo absorpci amlodipinu.

Je nepravděpodobné, že by byl amlodipin odstraněn hemodialýzou.

Valsartan

Je nepravděpodobné, že by byl valsartan odstraněn hemodialýzou.

Hydrochlorothiazid

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější známky a příznaky předávkování jsou nevolnost a ospalost. Hypokalemie může vést ke křečím svalů a/nebo zvýraznit arytmiie spojené se současným podáváním digitalisových glykosidů a některých antiarytmik.

Míra odstranění hydrochlorothiazidu hemodialýzou nebyla stanovena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu II, prostý (valsartan), kombinace s dihydropyridinovými deriváty (amlodipin) a thiazidovým diuretikem (hydrochlorothiazid), ATC kód: C09DX01 valsartan, amlodipin a hydrochlorothiazid.

Přípravek Imprida HCT kombinuje tři antihypertenzní složky s komplementárním mechanismem účinku na úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin, který patří do skupiny antagonistů kalcia, a valsartan, který patří do skupiny antagonistů angiotenzinu II, a hydrochlorothiazid patřící do třídy thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Přípravek Imprida HCT byl studován ve dvojité slepé studii s aktivní kontrolou sledující pacienty s hypertenzí. Celkem 2 271 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (průměrná výchozí hodnota systolického/diastolického krevního tlaku byla 170/107 mmHg) bylo léčeno kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan v dávce 10 mg/320 mg nebo hydrochlorothiazid/amlodipin v dávce 25 mg/10 mg. Při zahájení studie byla pacientům podávána nižší dávka jejich kombinace a do 2. týdne byla titrována do plné léčebné dávky.

V 8. týdnu bylo průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/24,7 mmHg při léčbě přípravkem Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/valsartan a 31,5/19,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/hydrochlorothiazid. Léčba trojkombinací byla statisticky nadřazena každé z dvojkombinací ve snižování jak systolického, tak diastolického krevního tlaku. Snížení systolického/diastolického tlaku při léčbě přípravkem Imprida HCT bylo o 7,6/5,0 mmHg vyšší než u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, o 6,2/3,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/valsartan a o 8,2/5,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid. Plného antihypertenzního účinku bylo dosaženo po dvou týdnech užívání maximální dávky přípravku Imprida HCT. Statisticky významně větší podíl pacientů dosáhl kompenzace krevního tlaku (<140/90 mmHg) při léčbě přípravkem Imprida HCT (71 %) ve srovnání s duálními kombinačními terapiemi (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupině 283 pacientů zaměřené na ambulantní monitorování krevního tlaku bylo pozorováno klinicky a statisticky lepší snížení 24hodinových systolických a diastolických krevních tlaků při léčbě trojkombinací ve srovnání s kombinacemi valsartan/hydrochlorothiazid, valsartan/amlodipin a hydrochlorothiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Imprida HCT inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa. Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působily terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence a zvýšení glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II. Působí selektivně na receptor podtypu AT₁, který je odpovědný za známé působení angiotensinu II.

Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění tepové frekvence.

U většiny pacientů nastupuje po perorálním jednorázovém podání dávky antihypertenzní účinek během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo za 4 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání. Při opakovaném podávání je maximálního snížení krevního tlaku s jakoukoli dávkou dosaženo obvykle během 2 až 4 týdnů.

Hydrochlorothiazid

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Bylo ukázáno, že v renálním korteksu existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibuje transport NaCl v distálním ledvinném tubulu. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici Na^+Cl^- symportéru pravděpodobně kompeticí s Cl^- vazebným místem, čímž ovlivňuje reabsorpci elektrolytů: přímo zvyšuje exkreci sodíku a chlóru v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snižuje plazmatický objem s následným vzestupem plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížení jeho sérové hladiny.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Imprida HCT u všech podskupin pediatrické populace v případě esenciální hypertenze. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid mají lineární farmakokinetiku.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání přípravku Imprida HCT běžným zdravým dospělým je maximálních plazmatických hladin amlodipinu dosaženo během 6-8 hodin, valsartanu během 3 hodin a hydrochlorothiazidu během 2 hodin. Míra a rozsah vstřebávání amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu z přípravku Imprida HCT jsou stejné jako při samostatném podávání.

Amlodipin

Absorpce: Po perorální aplikaci terapeutických dávek samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce: Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že u pacientů je přibližně 97,5 % cirkulujícího léku vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace: Amlodipin je z velké míry (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity.

Vylučování: Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů. Močí je vylučováno 10 % nezměněného amlodipinu a 60 % metabolitů amlodipinu.

Valsartan

Absorpce: Po perorálním podání samotného valsartanu je maximální koncentrace v plazmě dosaženo za 2-4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Potrava snižuje expozici valsartanu (stanoveno pomocí AUC) přibližně o 40 % a maximální koncentraci v plazmě ($C_{\max}$) přibližně o 50 %, ačkoliv přibližně za 8 hodin po podání dávky jsou plazmatické koncentrace valsartanu u naježené skupiny a u skupiny nalačno podobné. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto může být valsartan užíván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce: Distribuční objem valsartanu je v rovnovážném stavu po intravenózním podání přibližně 17 litrů, což naznačuje, že valsartan není extenzivně distribuován do tkání. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94-97 %), převážně na albumin.

Biotransformace: Valsartan není významně metabolizován, protože pouze asi 20 % z podané dávky bylo detekováno ve formě metabolitů. V plazmě byl v nízké koncentraci (méně než 10 % AUC valsartanu) nalezen jeho hydroxy metabolit. Tento metabolit je farmakologicky inaktivní.

Eliminace: Valsartan je vylučován především stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně v nezměněné formě. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod a jeho renální clearance je 0,62 l/hod (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

Absorpce: Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá ($t_{\max}$ okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70 % po perorálním podání.

Distribuce: Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid je vázaný na sérové proteiny (40-70 %), především sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech v koncentraci přibližně 3× vyšší, než je koncentrace v plazmě.

Biotransformace: Hydrochlorothiazid je eliminován převážně v nezměněné podobě.

Vylučování: Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je akumulace minimální. Více než 95 % absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Zvláštní skupiny pacientů

Dětsí pacienti (věk do 18 roků)

U této skupiny pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

Starší pacienti (věk 65 roků a více)

Doba dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u mladých i starších jedinců. U starších pacientů je tendence k poklesu clearance amlodipinu, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu. Střední systémová expozice AUC valsartanu je u starších pacientů o 70 % vyšší ve srovnání s mladými, proto je při zvyšování dávkování potřebná opatrnost.

Systémová expozice valsartanu je mírně zvýšena u starších pacientů ve srovnání s mladými, ale nebylo prokázáno, že by to mělo klinický význam.

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

Protože všechny tři složky jsou tolerovány stejně u mladších i starších pacientů, doporučují se normální dávkovací režimy (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin. Jak je možné očekávat pro látky, jejichž renální clearance činí pouze 30 % celkové plazmatické clearance, nebyla pozorována souvztažnost mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k valsartanu.

Pacienti s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí mohou tedy užívat obvyklé úvodní dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupující dialýzu (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterní insuficiencí je snížena clearance amlodipinu, což má za následek zvýšení AUC přibližně o 40-60 %. U pacientů s mírným až středně závažným chronickým postižením jater byla v průměru expozice k valsartanu (měřeno hodnotami AUC) dvojnásobná, než byla u zdravých dobrovolníků (upraveno na věk, pohlaví a hmotnost). S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů s jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

V řadě studií hodnotících preklinickou bezpečnost amlodipinu, valsartanu, hydrochlorothiazidu, kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, amlodipin/valsartan a amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid (Imprida HCT) na několika zvířecích druzích nebyly prokázány žádné známky systémové nebo cílené orgánové toxicity, které by negativně ovlivnily vývoj přípravku Imprida HCT pro použití u lidí.

Preklinické studie bezpečnosti trvající až 13 týdnů byly provedeny s kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid na potkanech. Kombinace vedla k očekávanému snížení objemu červené krevní řady (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit a retikulocyty), zvýšení sérové urey, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení sérového draslíku, juxtaglomerulární (JG) hyperplazii v ledvinách a fokálním erozím v glandulárním žaludku potkanů. Všechny tyto změny byly reverzibilní po 4týdenní zotavovací fázi a byly považovány za zvýrazněné farmakologické účinky.

Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid nebyla zkoumána s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu, protože neexistují důkazy pro jakoukoli interakci mezi těmito látkami, které jsou na trhu již dlouhou dobu. Nicméně amlodipin, valsartan i hydrochlorothiazid byly zkoumány samostatně s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu s negativními výsledky.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity opakovaného podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily speciální riziko pro lidi.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukcí parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza

Krospovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 4000

Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC blistry. Jeden blistr obsahuje 7, 10 nebo 14 potahovaných tablet.
Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet.
Vícečetné balení 280 tablet, složeno je z 20 balení po 14 tabletách.

PVC/PVDC perforované blistry jednodávkové pro použití v nemocnici:
Velikost balení: 56, 98 nebo 280 potahovaných tablet
Vícečetné balení 280 tablet, složeno je ze 4 balení po 70 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/570/001-012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.10.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Světle žluté oválné bikonvexní tablety se zkosenými okraji, potištěné „NVR“ na jedné straně a „VDL“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze jako náhradní terapie u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je uspokojivě kontrolován amlodipinem, valsartanem a hydrochlorothiazidem (HCT) podávanými odděleně, nebo dvojkombinací podávanou současně s jednou látkou samostatně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Imprida HCT je jedna tableta denně, užívaná nejlépe ráno.

Před převedením na Impridu HCT by měli být pacienti kompenzováni na stálých dávkách jednotlivých složek kombinace užívaných ve stejný čas. Dávka přípravku Imprida HCT by měla být stanovena na základě dávek jednotlivých složek kombinace v době převádění.

Maximální doporučená dávka přípravku Imprida HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2). S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů s anurií (viz bod 4.3) a u pacientů se závažnou renální poruchou (hodnota glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka valsartanu 80 mg, a proto není přípravek Imprida HCT pro tuto skupinu pacientů vhodný (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

Existuje omezená zkušenost s užíváním přípravku Imprida HCT, zvláště v maximální dávce, u pacientů se srdečním selháním nebo ischemickou chorobou srdeční. U pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční se doporučuje opatrnost, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (65 roků nebo více)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Imprida HCT u pediatrické populace (pacienti mladší 18 let) v indikaci esenciální hypertenze.

Způsob podání

Impridu HCT je možné užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé, zapíjejí se trochou vody, a to ve stejný čas každý den, nejlépe ráno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza.
- Závažná porucha funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie a dialyzovaní pacienti.
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

Nadměrná hypotenze, včetně ortostatické hypotenze, byla v kontrolované studii na pacientech se středně závažnou až závažnou nekomplikovanou hypertenzí pozorována u 1,7 % pacientů léčených maximální dávkou přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) ve srovnání s 1,8 % pacientů léčených kombinací valsartan/hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % léčených kombinací amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) a 0,2 % léčených kombinací hydrochlorothiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolemií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby přípravkem Imprida HCT. Imprida HCT by měla být užívána pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolemie.

Jestliže se u pacienta užívajícího Impridu HCT objeví nadměrná hypotenze, měl by být uložen do polohy vleže, a pokud je to nutné, měl by dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Jakmile je krevní tlak stabilizován, je možné pokračovat v léčbě.

Změny sérových elektrolytů

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

V kontrolované studii přípravku Imprida HCT se u mnoha pacientů opačné účinky 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu na sérovou hladinu draslíku přibližně vyrovnaly. U jiných pacientů mohl být dominantní jeden či druhý účinek. Pravidelné stanovení sérových elektrolytů by mělo být prováděno ve vhodných intervalech k detekci elektrolytové nerovnováhy.

Pravidelné stanovení elektrolytů a především draslíku v séru by mělo být prováděno ve vhodných intervalech tak, aby byla detekována možná elektrolytová nerovnováha, a to zvláště u pacientů s jinými rizikovými faktory, jako jsou zhoršená funkce ledvin, léčba jinými léčivými přípravky nebo anamnéza elektrolytové nerovnováhy v minulosti.

Valsartan

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretiky šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.), není doporučeno. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

Hydrochlorothiazid

Léčba přípravkem Imprida HCT by měla být zahájena pouze po úpravě hypokalemie a hypomagnesemie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalemie nebo zhoršit již existující hypokalemii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalemie, má být podávání přípravku Imprida HCT přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatremie a hypochloremické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatremii. Byla pozorována hyponatremie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem by měla být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatremie. V případě závažné nebo rychlé hyponatremie, vyvíjející se během léčby přípravkem Imprida HCT, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natremie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Porucha funkce ledvin

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě přípravkem Imprida HCT je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů (včetně draslíku), kreatininu a kyseliny močové. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupujících dialýzu (viz bod 4.3).

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávky přípravku Imprida HCT.

Stenóza renální arterie

Data o podávání přípravku Imprida HCT pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná.

Transplantace ledvin

Dosud nejsou zkušenosti s bezpečným podáváním přípravku Imprida HCT pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

Valsartan je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí, zatímco amlodipin je extenzivně metabolizován v játrech. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka 80 mg valsartanu, z tohoto důvodu není Imprida HCT vhodná pro tuto skupinu pacientů (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

U citlivých jedinců je možné předpokládat změny funkce ledvin jako důsledek inhibice renin-angiotensin-aldosteronového systému. Léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisty angiotensinových receptorů byla u pacientů se závažným srdečním selháním, jejichž funkce ledvin závisí na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému, doprovázena oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Podobné výsledky byly hlášeny s valsartanem.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie třídy III a IV dle NYHA (New York Heart Association Classification) byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému navzdory nesignifikantnímu rozdílu v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože pro tuto skupinu pacientů jsou dostupná jen omezená data.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vasodilatačních přípravků je u pacientů s aortální nebo mitrální stenózou nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčeni valsartanem, antagonistou angiotenzinu II, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivován. Proto není užívání Impridy HCT u této skupiny pacientů doporučeno.

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávek inzulínu či perorálních antidiabetik.

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u symptomatické hyperurikémie. Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují exkreci vápníku močí a mohou způsobovat intermitentní a mírnou elevaci sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcemií a má být užíván pouze po úpravě již existující hyperkalcemie. Podávání přípravku Imprida HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcemie. Sérové hladiny vápníku by měly být během léčby thiazidy pravidelně monitorovány. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem skryté hyperparatyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Imprida HCT objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdne po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku.

Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovatelný, je třeba zvážit rychlou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu k jiným antagonistům receptoru pro angiotensin II. Reakce přecitlivělosti vůči hydrochlorothiazidu je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, a to především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro přípravek Imprida HCT nebyly prováděny žádné formální studie lékových interakcí s jinými léčivými přípravky. V tomto bodu jsou proto uvedeny pouze informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou známy pro jednotlivé léčivé látky přípravku.

Je nicméně důležité vzít v potaz, že přípravek Imprida HCT může zvyšovat hypotenzivní účinek jiných antihypertenziv.

Současné podávání se nedoporučuje

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan a HCT	Lithium	Při současném podávání ACE inhibitorů a thiazidů, jako je hydrochlorothiazid, bylo popsáno reverzibilní zvýšení lithia v séru a toxické účinky. I přes nedostatek zkušeností se současným podáváním valsartanu a lithia se tato kombinace nedoporučuje. Jestliže je tato kombinace nutná, doporučuje se pečlivé sledování hladiny lithia (viz bod 4.4).
Valsartan	Draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku	Jestliže je považováno za nezbytné předepisovat léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem, doporučuje se časté monitorování hladin draslíku v plazmě.
Amlodipin	Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

Opatrnost vyžadována při současném užití

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Amlodipin	<i>Inhibitory CYP3A4</i> (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antiepileptika, [např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, třezalka tečkovaná [<i>Hypericum perforatum</i>])	Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.
	<i>Simvastatin</i>	Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

	<i>Dantrolen (infuze)</i>	U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina (>3 g/den), neselektivní NSAID</i>	NSAID mohou oslabit antihypertenzní účinek antagonistů angiotensinu II a hydrochlorothiazidu, jestliže jsou podávány současně. Navíc současné podání přípravku Imprida HCT a NSAID může vést ke zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Z tohoto důvodu se na začátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí, stejně jako adekvátní hydratace pacienta.
Valsartan	<i>Inhibitory membránového přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir)</i>	Výsledky z in vitro studie na lidské jaterní tkáni naznačují, že valsartan je substrátem jaterního přenašeče OATP1B1 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Současné podávání inhibitorů přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty nebo narkotika</i>	Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilatací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.
	<i>Amantadin</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.
	<i>Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku</i>	Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.
	<i>Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika) – Metformin</i>	Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná. Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.
	<i>Cyklosporin</i>	Současná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

<i>Digitalisové glykosidy</i>	Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.
<i>Jodové kontrastní látky</i>	V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.
<i>Iontoměniče</i>	Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřice, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu draslíku</i>	Hypokalemizující účinky hydrochlorothiazidu mohou být zesíleny současným podáním kalium-deplečními diuretik, kortikosteroidů, laxativ, adrenokortikotropního hormonu (ACTH), amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G a derivátů kyseliny salicylové nebo antiarytmik. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací amlodipin /valsartan /hydrochlorothiazid, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku</i>	Hyponatremické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.
<i>Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes</i>	Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se současným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat torsades de pointes, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.
<i>Léčivé přípravky používané k léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)</i>	Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfinpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.
<i>Metyldopa</i>	Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.
<i>Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek derivátů kurare.

<i>Další antihypertensiva</i>	Thiazidy zvyšují antihypertenzní účinky dalších antihypertenziv (např. guanetidinu, methyldopy, betablokátorů, vasodilatátorů, blokátorů kalciových kanálů, ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin (ARB) a přímých reninových inhibitorů (DRI).
<i>Vasopresorické aminy</i> (např. noradrenalin, adrenalin)	Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.
<i>Vitamin D a soli vápníku</i>	Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcemii u pacientů se sklonem k hyperkalcemii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Bez interakce

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan	<i>Ostatní</i> (cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenklamid)	Při monoterapii valsartanem nebyly nalezeny klinicky významné interakce s následujícími léčivými látkami: cimetidinem, warfarinem, furosemidem, digoxinem, atenololem, indometacinem, hydrochlorothiazidem, amlodipinem, glibenklamidem. Některé z těchto látek by mohly mít interakci s hydrochlorothiazidovou složkou přípravku Imprida HCT (viz interakce související s HCT).
Amlodipin	<i>Ostatní</i>	V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu, ani cyklosporinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Valsartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfuzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Zkušenosti s podáním přípravku Imprida HCT těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě dostupných dat vztahujících se k jednotlivým složkám se nedoporučuje použití přípravku Imprida HCT během prvního trimestru těhotenství a přípravek je kontraindikovaný během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu a/nebo amlodipinu během kojení.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka. Používání přípravku Imprida HCT během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Imprida HCT používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší. Je vhodnější zvolit jinou léčbu s lépe prověřeným bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Klinické studie zabývající se fertilitou nebyly provedeny u přípravku Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6-tinásobkem maximální doporučené dávky pro člověka počítáno v mg/m² (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

Amlodipin

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je nutné myslet na to, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo slabost.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil přípravku Imprida HCT uvedený níže je založen na klinických studiích prováděných s přípravkem Imprida HCT a na známém bezpečnostním profilu jednotlivých složek, amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Informace týkající se Impridy HCT

Bezpečnost přípravku Imprida HCT byla hodnocena v jeho maximální dávce 10 mg/320 mg/25 mg v jedné kontrolované krátkodobé (8 týdnů) studii zahrnující 2 271 pacientů, z nichž 582 užívalo valsartan v kombinaci s amlodipinem a hydrochlorothiazidem. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné a jen zřídka vyžadovaly přerušení léčby. V této studii s aktivní kontrolou byly nejčastějšími důvody přerušení léčby přípravkem Imprida HCT točení hlavy a hypotenze (0,7 %).

V této 8týdenní kontrolované studii nebyly pozorovány při léčbě trojkombinací žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky ve srovnání se známými účinky monoterapie či duální terapie jednotlivými složkami.

V této 8týdenní kontrolované studii byly laboratorní změny pozorované při léčbě kombinací Impridy HCT mírné a v souladu s farmakologickým účinkem jednotlivých složek. Přítomnost valsartanu v trojitě kombinaci snižovala hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu.

Následující nežádoucí účinky, uvedené dle systému orgánových tříd a četnosti MedDRA, se týkají přípravku Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) a amlodipinu, valsartanu a HCT samostatně. Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně	--	--	--	Velmi vzácné
	Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu	--	--	Není známo	--
	Hemolytická anémie	--	--	--	Velmi vzácné
	Leukopenie	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Neutropenie	--	--	Není známo	--
	Trombocytopenie, občas s purpurou	--	Velmi vzácné	Není známo	Vzácné
	Aplastická anémie	--	--	--	Není známo

Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost	--	Velmi vzácné	Není známo	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Méně časté	--	--	--
	Hyperkalcemie	Méně časté	--	--	Vzácné
	Hyperglykemie	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Hyperlipidemie	Méně časté	--	--	--
	Hyperurikemie	Méně časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Velmi vzácné
	Hypokalemie	Časté	--	--	Velmi časté
	Hypomagnesemie	--	--	--	Časté
	Hyponatremie	Méně časté	--	--	Časté
	Zhoršení metabolického stavu diabetiků	--	--	--	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Deprese	--	--	--	Vzácné
	Nespavost/poruchy spánku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Změny nálady	--	Méně časté	--	
Poruchy nervového systému	Abnormální koordinace	Méně časté	--	--	--
	Závratě	Časté	Časté	--	Vzácné
	Posturální závratě, závratě při námaze	Méně časté	--	--	--
	Dysgeusie	Méně časté	Méně časté	--	--
	Extrapiramidový syndrom	--	Není známo	--	--
	Bolest hlavy	Časté	Časté	--	Vzácné
	Hypertonie	--	Velmi vzácné	--	--
	Letargie	Méně časté	--	--	--
	Parestezie	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Periferní neuropatie, neuropatie	Méně časté	Velmi vzácné	--	--
	Ospalost	Méně časté	Časté	--	--
	Synkopa	Méně časté	Méně časté	--	--
	Třes	--	Méně časté	--	--
Poruchy oka	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	--	--	--	Není známo
	Poruchy zraku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	--	Méně časté	--	--
	Závrať	Méně časté	--	Méně časté	--
Srdeční poruchy	Palpitace	--	Časté	--	--
	Tachykardie	Méně časté	--	--	--
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Infarkt myokardu	--	Velmi vzácné	--	--
Cévní poruchy	Zarudnutí	--	Časté	--	--
	Hypotenze	Časté	Méně časté	--	--
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	--	--	Časté
	Flebitida, tromboflebitida	Méně časté	--	--	--
	Vaskulitida	--	Velmi vzácné	Není známo	--

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté	--
	Dyspnoe	Méně časté	Méně časté	--	--
	Respirační nedostatečnost, plicní edém, pneumonitis	--	--	--	Velmi vzácné
	Rýma	--	Méně časté	--	--
	Podráždění hrdla	Méně časté	--	--	--
Gastrointestinální poruchy	Abdominální dyskomfort či bolesti břicha	Méně časté	Časté	Méně časté	Vzácné
	Zápach dechu	Méně časté	--	--	--
	Změna vyprazdňování	--	Méně časté	--	--
	Zácpa	--	--	--	Vzácné
	Snížená chuť k jídlu	--	--	--	Časté
	Průjem	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté	--	--
	Dyspepsie	Časté	Méně časté	--	--
	Gastritis	--	Velmi vzácné	--	--
	Hyperplazie dásní	--	Velmi vzácné	--	--
	Nevolnost	Méně časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitida	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Zvracení	Méně časté	Méně časté	--	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Elevace jaterních enzymů, včetně nárůstu sérového bilirubinu	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Hepatitida	--	Velmi vzácné	--	--
	Intrahepatální cholestáza žloutenka	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	--	Méně časté	--	
	Angioedém	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes	--	--	--	Velmi vzácné
	Erythema multiforme	--	Velmi vzácné	--	Není známo
	Exantém	--	Méně časté	--	--
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté	--	--
	Reakce fotosenzitivity*	--	--	--	Vzácné
	Pruritus	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Purpura	--	Méně časté	--	Vzácné
	Vyrážka	--	Méně časté	Není známo	Časté
	Zbarvení kůže	--	Méně časté	--	--
	Kopřivka a další formy vyrážky	--	Velmi vzácné	--	Časté
	Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza	--	--	--	Velmi vzácné

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	--	Méně časté	--	--
	Bolest zad	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky kloubů	Méně časté	--	--	--
	Svalové křeče	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Svalová slabost	Méně časté	--	--	--
	Myalgie	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Bolest končetin	Méně časté	--	--	--
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení hladiny sérového kreatininu	Méně časté	--	Není známo	--
	Poruchy močení		Méně časté		
	Noční močení	--	Méně časté	--	--
	Polakisurie	Časté	Méně časté		
	Dysfunkce ledvin	--	--	--	Není známo
	Akutní renální selhání	Méně časté	--	--	Není známo
	Renální selhání a poškození	--	--	Není známo	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	Méně časté	Méně časté	--	Časté
	Gynekomastie		Méně časté	--	--
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Abázie, poruchy chůze	Méně časté	--	--	--
	Astenie	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Nepříjemné pocity, malátnost	Méně časté	Méně časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Méně časté	--
	Nekardiální bolesti na hrudi	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky	Časté	Časté	--	--
	Bolest	--	Méně časté	--	--
	Horečka	--	--	--	Není známo
Vyšetření	Zvýšení hladiny lipidů		--		Velmi časté
	Zvýšení hladiny urey	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení hladiny kyseliny močové	Méně časté	--	--	
	Glykosurie				Vzácné
	Snížení sérové hladiny draslíku	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení sérové hladiny draslíku	--	--	Není známo	--
	Nárůst tělesné hmotnosti	Méně časté	Méně časté	--	--
	Pokles tělesné hmotnosti	--	Méně časté	--	--

* Viz bod 4.4 Fotosenzitivita

4.9 Předávkování

Příznaky

Dosud nejsou zkušenosti s předávkováním přípravkem Imprida HCT. Hlavním projevem předávkování valsartanem je možná výrazná hypotenze se závratěmi. Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. U amlodipinu byla hlášena výrazná dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

Léčba

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Klinicky významná hypotenze po předávkování přípravkem Imprida HCT vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pomocí pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vasokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů.

Amlodipin

Pokud je doba od požití léku krátká, lze zvážit indukci zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu signifikantně snížilo absorpci amlodipinu.

Je nepravděpodobné, že by byl amlodipin odstraněn hemodialýzou.

Valsartan

Je nepravděpodobné, že by byl valsartan odstraněn hemodialýzou.

Hydrochlorothiazid

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější známky a příznaky předávkování jsou nevolnost a ospalost. Hypokalemie může vést ke křečím svalů a/nebo zvýraznit arytmiie spojené se současným podáváním digitalisových glykosidů a některých antiarytmik.

Míra odstranění hydrochlorothiazidu hemodialýzou nebyla stanovena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu II, prostý (valsartan), kombinace s dihydropyridinovými deriváty (amlodipin) a thiazidovým diuretikem (hydrochlorothiazid), ATC kód: C09DX01 valsartan, amlodipin a hydrochlorothiazid.

Přípravek Imprida HCT kombinuje tři antihypertenzní složky s komplementárním mechanismem účinku na úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin, který patří do skupiny antagonistů kalcia, a valsartan, který patří do skupiny antagonistů angiotenzinu II, a hydrochlorothiazid patřící do třídy thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Přípravek Imprida HCT byl studován ve dvojité slepé studii s aktivní kontrolou sledující pacienty s hypertenzí. Celkem 2 271 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (průměrná výchozí hodnota systolického/diastolického krevního tlaku byla 170/107 mmHg) bylo léčeno kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan v dávce 10 mg/320 mg nebo hydrochlorothiazid/amlodipin v dávce 25 mg/10 mg. Při zahájení studie byla pacientům podávána nižší dávka jejich kombinace a do 2. týdne byla titrována do plné léčebné dávky.

V 8. týdnu bylo průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/24,7 mmHg při léčbě přípravkem Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/valsartan a 31,5/19,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/hydrochlorothiazid. Léčba trojkombinací byla statisticky nadřazena každé z dvojkombinací ve snižování jak systolického, tak diastolického krevního tlaku. Snížení systolického/diastolického tlaku při léčbě přípravkem Imprida HCT bylo o 7,6/5,0 mmHg vyšší než u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, o 6,2/3,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/valsartan a o 8,2/5,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid. Plného antihypertenzního účinku bylo dosaženo po dvou týdnech užívání maximální dávky přípravku Imprida HCT. Statisticky významně větší podíl pacientů dosáhl kompenzace krevního tlaku (<140/90 mmHg) při léčbě přípravkem Imprida HCT (71 %) ve srovnání s duálními kombinačními terapiemi (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupině 283 pacientů zaměřené na ambulantní monitorování krevního tlaku bylo pozorováno klinicky a statisticky lepší snížení 24hodinových systolických a diastolických krevních tlaků při léčbě trojkombinací ve srovnání s kombinacemi valsartan/hydrochlorothiazid, valsartan/amlodipin a hydrochlorothiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Imprida HCT inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa. Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působily terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence a zvýšení glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II. Působí selektivně na receptor podtypu AT₁, který je odpovědný za známé působení angiotensinu II.

Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění tepové frekvence.

U většiny pacientů nastupuje po perorálním jednorázovém podání dávky antihypertenzní účinek během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo za 4 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání. Při opakovaném podávání je maximálního snížení krevního tlaku s jakoukoli dávkou dosaženo obvykle během 2 až 4 týdnů.

Hydrochlorothiazid

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Bylo ukázáno, že v renálním korteksu existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibuje transport NaCl v distálním ledvinném tubulu. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici Na^+Cl^- symportéru pravděpodobně kompeticí s Cl^- vazebným místem, čímž ovlivňuje reabsorpci elektrolytů: přímo zvyšuje exkreci sodíku a chlóru v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snižuje plazmatický objem s následným vzestupem plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížení jeho sérové hladiny.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Imprida HCT u všech podskupin pediatrické populace v případě esenciální hypertenze. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid mají lineární farmakokinetiku.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání přípravku Imprida HCT běžným zdravým dospělým je maximálních plazmatických hladin amlodipinu dosaženo během 6-8 hodin, valsartanu během 3 hodin a hydrochlorothiazidu během 2 hodin. Míra a rozsah vstřebávání amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu z přípravku Imprida HCT jsou stejné jako při samostatném podávání.

Amlodipin

Absorpce: Po perorální aplikaci terapeutických dávek samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce: Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že u pacientů je přibližně 97,5 % cirkulujícího léku vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace: Amlodipin je z velké míry (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity.

Vylučování: Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů. Močí je vylučováno 10 % nezměněného amlodipinu a 60 % metabolitů amlodipinu.

Valsartan

Absorpce: Po perorálním podání samotného valsartanu je maximální koncentrace v plazmě dosaženo za 2-4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Potrava snižuje expozici valsartanu (stanoveno pomocí AUC) přibližně o 40 % a maximální koncentraci v plazmě ($C_{\max}$) přibližně o 50 %, ačkoliv přibližně za 8 hodin po podání dávky jsou plazmatické koncentrace valsartanu u naježené skupiny a u skupiny nalačno podobné. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto může být valsartan užíván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce: Distribuční objem valsartanu je v rovnovážném stavu po intravenózním podání přibližně 17 litrů, což naznačuje, že valsartan není extenzivně distribuován do tkání. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94-97 %), převážně na albumin.

Biotransformace: Valsartan není významně metabolizován, protože pouze asi 20 % z podané dávky bylo detekováno ve formě metabolitů. V plazmě byl v nízké koncentraci (méně než 10 % AUC valsartanu) nalezen jeho hydroxy metabolit. Tento metabolit je farmakologicky inaktivní.

Eliminace: Valsartan je vylučován především stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně v nezměněné formě. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod a jeho renální clearance je 0,62 l/hod (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

Absorpce: Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá ($t_{\max}$ okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70 % po perorálním podání.

Distribuce: Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid je vázaný na sérové proteiny (40-70 %), především sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech v koncentraci přibližně 3× vyšší, než je koncentrace v plazmě.

Biotransformace: Hydrochlorothiazid je eliminován převážně v nezměněné podobě.

Vylučování: Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je akumulace minimální. Více než 95 % absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Zvláštní skupiny pacientů

Dětsí pacienti (věk do 18 roků)

U této skupiny pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

Starší pacienti (věk 65 roků a více)

Doba dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u mladých i starších jedinců. U starších pacientů je tendence k poklesu clearance amlodipinu, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu. Střední systémová expozice AUC valsartanu je u starších pacientů o 70 % vyšší ve srovnání s mladými, proto je při zvyšování dávkování potřebná opatrnost.

Systémová expozice valsartanu je mírně zvýšena u starších pacientů ve srovnání s mladými, ale nebylo prokázáno, že by to mělo klinický význam.

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

Protože všechny tři složky jsou tolerovány stejně u mladších i starších pacientů, doporučují se normální dávkovací režimy (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin. Jak je možné očekávat pro látky, jejichž renální clearance činí pouze 30 % celkové plazmatické clearance, nebyla pozorována souvztažnost mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k valsartanu.

Pacienti s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí mohou tedy užívat obvyklé úvodní dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupujících dialýzu (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterní insuficiencí je snížena clearance amlodipinu, což má za následek zvýšení AUC přibližně o 40-60 %. U pacientů s mírným až středně závažným chronickým postižením jater byla v průměru expozice k valsartanu (měřeno hodnotami AUC) dvojnásobná, než byla u zdravých dobrovolníků (upraveno na věk, pohlaví a hmotnost). S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů s jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

V řadě studií hodnotících preklinickou bezpečnost amlodipinu, valsartanu, hydrochlorothiazidu, kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, amlodipin/valsartan a amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid (Imprida HCT) na několika zvířecích druzích nebyly prokázány žádné známky systémové nebo cílené orgánové toxicity, které by negativně ovlivnily vývoj přípravku Imprida HCT pro použití u lidí.

Preklinické studie bezpečnosti trvající až 13 týdnů byly provedeny s kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid na potkanech. Kombinace vedla k očekávanému snížení objemu červené krevní řady (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit a retikulocyty), zvýšení sérové urey, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení sérového draslíku, juxtaglomerulární (JG) hyperplazii v ledvinách a fokálním erozím v glandulárním žaludku potkanů. Všechny tyto změny byly reverzibilní po 4týdenní zotavovací fázi a byly považovány za zvýrazněné farmakologické účinky.

Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid nebyla zkoumána s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu, protože neexistují důkazy pro jakoukoli interakci mezi těmito látkami, které jsou na trhu již dlouhou dobu. Nicméně amlodipin, valsartan i hydrochlorothiazid byly zkoumány samostatně s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu s negativními výsledky.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myší léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myší obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myší, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity opakovaného podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily speciální riziko pro lidi.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukcí parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinových tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokryсталická celulóza

Krospovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa

Makrogol 4000

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC blistry. Jeden blistr obsahuje 7, 10 nebo 14 potahovaných tablet.

Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet.

Vícečetné balení 280 tablet, složeno je z 20 balení po 14 tabletách.

PVC/PVDC perforované blistry jednodávkové pro použití v nemocnici:

Velikost balení: 56, 98 nebo 280 potahovaných tablet

Vícečetné balení 280 tablet, složeno je ze 4 balení po 70 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/570/013-024

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.10.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Žluté oválné bikonvexní tablety se zkosenými okraji, potištěné „NVR“ na jedné straně a „VEL“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze jako náhradní terapie u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je uspokojivě kontrolován amlodipinem, valsartanem a hydrochlorothiazidem (HCT) podávanými odděleně, nebo dvojkombinací podávanou současně s jednou látkou samostatně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Imprida HCT je jedna tableta denně, užívaná nejlépe ráno.

Před převedením na Impridu HCT by měli být pacienti kompenzováni na stálých dávkách jednotlivých složek kombinace užívaných ve stejný čas. Dávka přípravku Imprida HCT by měla být stanovena na základě dávek jednotlivých složek kombinace v době převádění.

Maximální doporučená dávka přípravku Imprida HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2). S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů s anurií (viz bod 4.3) a u pacientů se závažnou renální poruchou (hodnota glomerulární filtrace (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka valsartanu 80 mg, a proto není přípravek Imprida HCT pro tuto skupinu pacientů vhodný (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

Existuje omezená zkušenost s užíváním přípravku Imprida HCT, zvláště v maximální dávce, u pacientů se srdečním selháním nebo ischemickou chorobou srdeční. U pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční se doporučuje opatrnost, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (65 roků nebo více)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Imprida HCT u pediatrické populace (pacienti mladší 18 let) v indikaci esenciální hypertenze.

Způsob podání

Impridu HCT je možné užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé, zapíjejí se trochou vody, a to ve stejný čas každý den, nejlépe ráno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza.
- Závažná porucha funkce ledvin ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie a dialyzovaní pacienti.
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

Nadměrná hypotenze, včetně ortostatické hypotenze, byla v kontrolované studii na pacientech se středně závažnou až závažnou nekomplikovanou hypertenzí pozorována u 1,7 % pacientů léčených maximální dávkou přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) ve srovnání s 1,8 % pacientů léčených kombinací valsartan/hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % léčených kombinací amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) a 0,2 % léčených kombinací hydrochlorothiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolemií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby přípravkem Imprida HCT. Imprida HCT by měla být užívána pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolemie.

Jestliže se u pacienta užívajícího Impridu HCT objeví nadměrná hypotenze, měl by být uložen do polohy vleže, a pokud je to nutné, měl by dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Jakmile je krevní tlak stabilizován, je možné pokračovat v léčbě.

Změny sérových elektrolytů

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

V kontrolované studii přípravku Imprida HCT se u mnoha pacientů opačné účinky 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu na sérovou hladinu draslíku přibližně vyrovnaly. U jiných pacientů mohl být dominantní jeden či druhý účinek. Pravidelné stanovení sérových elektrolytů by mělo být prováděno ve vhodných intervalech k detekci elektrolytové nerovnováhy.

Pravidelné stanovení elektrolytů a především draslíku v séru by mělo být prováděno ve vhodných intervalech tak, aby byla detekována možná elektrolytová nerovnováha, a to zvláště u pacientů s jinými rizikovými faktory, jako jsou zhoršená funkce ledvin, léčba jinými léčivými přípravky nebo anamnéza elektrolytové nerovnováhy v minulosti.

Valsartan

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretiky šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.), není doporučeno. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

Hydrochlorothiazid

Léčba přípravkem Imprida HCT by měla být zahájena pouze po úpravě hypokalemie a hypomagnesemie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalemie nebo zhoršit již existující hypokalemii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalemie, má být podávání přípravku Imprida HCT přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatremie a hypochloremické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatremii. Byla pozorována hyponatremie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem by měla být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatremie. V případě závažné nebo rychlé hyponatremie, vyvíjející se během léčby přípravkem Imprida HCT, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natremie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Porucha funkce ledvin

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě přípravkem Imprida HCT je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů (včetně draslíku), kreatininu a kyseliny močové. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupujících dialýzu (viz bod 4.3).

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávky přípravku Imprida HCT.

Stenóza renální arterie

Data o podávání přípravku Imprida HCT pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná.

Transplantace ledvin

Dosud nejsou zkušenosti s bezpečným podáváním přípravku Imprida HCT pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

Valsartan je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí, zatímco amlodipin je extenzivně metabolizován v játrech. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka 80 mg valsartanu, z tohoto důvodu není Imprida HCT vhodná pro tuto skupinu pacientů (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

U citlivých jedinců je možné předpokládat změny funkce ledvin jako důsledek inhibice renin-angiotensin-aldosteronového systému. Léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisty angiotensinových receptorů byla u pacientů se závažným srdečním selháním, jejichž funkce ledvin závisí na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému, doprovázena oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Podobné výsledky byly hlášeny s valsartanem.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie třídy III a IV dle NYHA (New York Heart Association Classification) byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému navzdory nesignifikantnímu rozdílu v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože pro tuto skupinu pacientů jsou dostupná jen omezená data.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vasodilatačních přípravků je u pacientů s aortální nebo mitrální stenózou nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčeni valsartanem, antagonistou angiotenzinu II, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivován. Proto není užívání Impridy HCT u této skupiny pacientů doporučeno.

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávek inzulínu či perorálních antidiabetik.

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u symptomatické hyperurikémie. Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují exkreci vápníku močí a mohou způsobovat intermitentní a mírnou elevaci sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcemií a má být užíván pouze po úpravě již existující hyperkalcemie. Podávání přípravku Imprida HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcemie. Sérové hladiny vápníku by měly být během léčby thiazidy pravidelně monitorovány. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem skryté hyperparatyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Imprida HCT objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdne po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku.

Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovatelný, je třeba zvážit rychlou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu k jiným antagonistům receptoru pro angiotensin II. Reakce přecitlivělosti vůči hydrochlorothiazidu je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, a to především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro přípravek Imprida HCT nebyly prováděny žádné formální studie lékových interakcí s jinými léčivými přípravky. V tomto bodu jsou proto uvedeny pouze informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou známy pro jednotlivé léčivé látky přípravku.

Je nicméně důležité vzít v potaz, že přípravek Imprida HCT může zvyšovat hypotenzivní účinek jiných antihypertenziv.

Současné podávání se nedoporučuje

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan a HCT	Lithium	Při současném podávání ACE inhibitorů a thiazidů, jako je hydrochlorothiazid, bylo popsáno reverzibilní zvýšení lithia v séru a toxické účinky. I přes nedostatek zkušeností se současným podáváním valsartanu a lithia se tato kombinace nedoporučuje. Jestliže je tato kombinace nutná, doporučuje se pečlivé sledování hladiny lithia (viz bod 4.4).
Valsartan	Draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku	Jestliže je považováno za nezbytné předepisovat léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem, doporučuje se časté monitorování hladin draslíku v plazmě.
Amlodipin	Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

Opatrnost vyžadována při současném užití

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Amlodipin	<i>Inhibitory CYP3A4</i> (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antiepileptika, [např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, třezalka tečkovaná [<i>Hypericum perforatum</i>])	Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.
	<i>Simvastatin</i>	Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

	<i>Dantrolen (infuze)</i>	U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina (>3 g/den), neselektivní NSAID</i>	NSAID mohou oslabit antihypertenzní účinek antagonistů angiotensinu II a hydrochlorothiazidu, jestliže jsou podávány současně. Navíc současné podání přípravku Imprida HCT a NSAID může vést ke zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Z tohoto důvodu se na začátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí, stejně jako adekvátní hydratace pacienta.
Valsartan	<i>Inhibitory membránového přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir)</i>	Výsledky z in vitro studie na lidské jaterní tkáni naznačují, že valsartan je substrátem jaterního přenašeče OATP1B1 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Současné podávání inhibitorů přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty nebo narkotika</i>	Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.
	<i>Amantadin</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.
	<i>Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku</i>	Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.
	<i>Antidiabetika (např. inzulin a perorální antidiabetika) – Metformin</i>	Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná. Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.
	<i>Cyklosporin</i>	Současná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

<i>Digitalisové glykosidy</i>	Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.
<i>Jodové kontrastní látky</i>	V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.
<i>Iontoměniče</i>	Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřice, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu draslíku</i>	Hypokalemizující účinky hydrochlorothiazidu mohou být zesíleny současným podáním kalium-deplečními diuretik, kortikosteroidů, laxativ, adrenokortikotropního hormonu (ACTH), amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G a derivátů kyseliny salicylové nebo antiarytmik. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací amlodipin /valsartan /hydrochlorothiazid, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku</i>	Hyponatremické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.
<i>Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes</i>	Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se současným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat torsades de pointes, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.
<i>Léčivé přípravky používané k léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)</i>	Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfinpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.
<i>Metyldopa</i>	Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.
<i>Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek derivátů kurare.

<i>Další antihypertensiva</i>	Thiazidy zvyšují antihypertenzní účinky dalších antihypertenziv (např. guanetidinu, methyldopy, betablokátorů, vasodilatátorů, blokátorů kalciových kanálů, ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin (ARB) a přímých reninových inhibitorů (DRI).
<i>Vasopresorické aminy</i> (např. noradrenalin, adrenalin)	Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.
<i>Vitamin D a soli vápníku</i>	Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcemii u pacientů se sklonem k hyperkalcemii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Bez interakce

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan	<i>Ostatní</i> (cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenklamid)	Při monoterapii valsartanem nebyly nalezeny klinicky významné interakce s následujícími léčivými látkami: cimetidinem, warfarinem, furosemidem, digoxinem, atenololem, indometacinem, hydrochlorothiazidem, amlodipinem, glibenklamidem. Některé z těchto látek by mohly mít interakci s hydrochlorothiazidovou složkou přípravku Imprida HCT (viz interakce související s HCT).
Amlodipin	<i>Ostatní</i>	V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu, ani cyklosporinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Valsartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfuzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Zkušenosti s podáním přípravku Imprida HCT těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě dostupných dat vztahujících se k jednotlivým složkám se nedoporučuje použití přípravku Imprida HCT během prvního trimestru těhotenství a přípravek je kontraindikovaný během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu a/nebo amlodipinu během kojení.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka. Používání přípravku Imprida HCT během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Imprida HCT používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší. Je vhodnější zvolit jinou léčbu s lépe prověřeným bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Klinické studie zabývající se fertilitou nebyly provedeny u přípravku Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6-tinásobkem maximální doporučené dávky pro člověka počítáno v mg/m² (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

Amlodipin

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je nutné myslet na to, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo slabost.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil přípravku Imprida HCT uvedený níže je založen na klinických studiích prováděných s přípravkem Imprida HCT a na známém bezpečnostním profilu jednotlivých složek, amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Informace týkající se Impridy HCT

Bezpečnost přípravku Imprida HCT byla hodnocena v jeho maximální dávce 10 mg/320 mg/25 mg v jedné kontrolované krátkodobé (8 týdnů) studii zahrnující 2 271 pacientů, z nichž 582 užívalo valsartan v kombinaci s amlodipinem a hydrochlorothiazidem. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné a jen zřídka vyžadovaly přerušení léčby. V této studii s aktivní kontrolou byly nejčastějšími důvody přerušení léčby přípravkem Imprida HCT točení hlavy a hypotenze (0,7 %).

V této 8týdenní kontrolované studii nebyly pozorovány při léčbě trojkombinací žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky ve srovnání se známými účinky monoterapie či duální terapie jednotlivými složkami.

V této 8týdenní kontrolované studii byly laboratorní změny pozorované při léčbě kombinací Impridy HCT mírné a v souladu s farmakologickým účinkem jednotlivých složek. Přítomnost valsartanu v trojitě kombinaci snižovala hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu.

Následující nežádoucí účinky, uvedené dle systému orgánových tříd a četnosti MedDRA, se týkají přípravku Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) a amlodipinu, valsartanu a HCT samostatně. Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně	--	--	--	Velmi vzácné
	Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu	--	--	Není známo	--
	Hemolytická anémie	--	--	--	Velmi vzácné
	Leukopenie	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Neutropenie	--	--	Není známo	--
	Trombocytopenie, občas s purpurou	--	Velmi vzácné	Není známo	Vzácné
	Aplastická anémie	--	--	--	Není známo

Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost	--	Velmi vzácné	Není známo	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Méně časté	--	--	--
	Hyperkalcemie	Méně časté	--	--	Vzácné
	Hyperglykemie	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Hyperlipidemie	Méně časté	--	--	--
	Hyperurikemie	Méně časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Velmi vzácné
	Hypokalemie	Časté	--	--	Velmi časté
	Hypomagnesemie	--	--	--	Časté
	Hyponatremie	Méně časté	--	--	Časté
	Zhoršení metabolického stavu diabetiků	--	--	--	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Deprese	--	--	--	Vzácné
	Nespavost/poruchy spánku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Změny nálady	--	Méně časté	--	
Poruchy nervového systému	Abnormální koordinace	Méně časté	--	--	--
	Závratě	Časté	Časté	--	Vzácné
	Posturální závratě, závratě při námaze	Méně časté	--	--	--
	Dysgeusie	Méně časté	Méně časté	--	--
	Extrapiramidový syndrom	--	Není známo	--	--
	Bolest hlavy	Časté	Časté	--	Vzácné
	Hypertonie	--	Velmi vzácné	--	--
	Letargie	Méně časté	--	--	--
	Parestezie	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Periferní neuropatie, neuropatie	Méně časté	Velmi vzácné	--	--
	Ospalost	Méně časté	Časté	--	--
	Synkopa	Méně časté	Méně časté	--	--
	Třes	--	Méně časté	--	--
Poruchy oka	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	--	--	--	Není známo
	Poruchy zraku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	--	Méně časté	--	--
	Závrať	Méně časté	--	Méně časté	--
Srdeční poruchy	Palpitace	--	Časté	--	--
	Tachykardie	Méně časté	--	--	--
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Infarkt myokardu	--	Velmi vzácné	--	--
Cévní poruchy	Zarudnutí	--	Časté	--	--
	Hypotenze	Časté	Méně časté	--	--
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	--	--	Časté
	Flebitida, tromboflebitida	Méně časté	--	--	--
	Vaskulitida	--	Velmi vzácné	Není známo	--

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté	--
	Dyspnoe	Méně časté	Méně časté	--	--
	Respirační nedostatečnost, plicní edém, pneumonitis	--	--	--	Velmi vzácné
	Rýma	--	Méně časté	--	--
	Podráždění hrdla	Méně časté	--	--	--
Gastrointestinální poruchy	Abdominální dyskomfort či bolesti břicha	Méně časté	Časté	Méně časté	Vzácné
	Zápach dechu	Méně časté	--	--	--
	Změna vyprazdňování	--	Méně časté	--	--
	Zácpa	--	--	--	Vzácné
	Snížená chuť k jídlu	--	--	--	Časté
	Průjem	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté	--	--
	Dyspepsie	Časté	Méně časté	--	--
	Gastritis	--	Velmi vzácné	--	--
	Hyperplazie dásní	--	Velmi vzácné	--	--
	Nevolnost	Méně časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitida	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Zvracení	Méně časté	Méně časté	--	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Elevace jaterních enzymů, včetně nárůstu sérového bilirubinu	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Hepatitida	--	Velmi vzácné	--	--
	Intrahepatální cholestáza žloutenka	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	--	Méně časté	--	
	Angioedém	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes	--	--	--	Velmi vzácné
	Erythema multiforme	--	Velmi vzácné	--	Není známo
	Exantém	--	Méně časté	--	--
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté	--	--
	Reakce fotosenzitivity*	--	--	--	Vzácné
	Pruritus	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Purpura	--	Méně časté	--	Vzácné
	Vyrážka	--	Méně časté	Není známo	Časté
	Zbarvení kůže	--	Méně časté	--	--
	Kopřivka a další formy vyrážky	--	Velmi vzácné	--	Časté
	Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza	--	--	--	Velmi vzácné

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	--	Méně časté	--	--
	Bolest zad	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky kloubů	Méně časté	--	--	--
	Svalové křeče	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Svalová slabost	Méně časté	--	--	--
	Myalgie	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Bolest končetin	Méně časté	--	--	--
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení hladiny sérového kreatininu	Méně časté	--	Není známo	--
	Poruchy močení		Méně časté		
	Noční močení	--	Méně časté	--	--
	Polakisurie	Časté	Méně časté		
	Dysfunkce ledvin	--	--	--	Není známo
	Akutní renální selhání	Méně časté	--	--	Není známo
	Renální selhání a poškození	--	--	Není známo	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	Méně časté	Méně časté	--	Časté
	Gynekomastie		Méně časté	--	--
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Abázie, poruchy chůze	Méně časté	--	--	--
	Astenie	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Nepříjemné pocity, malátnost	Méně časté	Méně časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Méně časté	--
	Nekardiální bolesti na hrudi	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky	Časté	Časté	--	--
	Bolest	--	Méně časté	--	--
	Horečka	--	--	--	Není známo
Vyšetření	Zvýšení hladiny lipidů		--		Velmi časté
	Zvýšení hladiny urey	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení hladiny kyseliny močové	Méně časté	--	--	
	Glykosurie				Vzácné
	Snížení sérové hladiny draslíku	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení sérové hladiny draslíku	--	--	Není známo	--
	Nárůst tělesné hmotnosti	Méně časté	Méně časté	--	--
	Pokles tělesné hmotnosti	--	Méně časté	--	--

* Viz bod 4.4 Fotosenzitivita

4.9 Předávkování

Příznaky

Dosud nejsou zkušenosti s předávkováním přípravkem Imprida HCT. Hlavním projevem předávkování valsartanem je možná výrazná hypotenze se závratěmi. Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. U amlodipinu byla hlášena výrazná dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

Léčba

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Klinicky významná hypotenze po předávkování přípravkem Imprida HCT vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pomocí pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vazokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů.

Amlodipin

Pokud je doba od požití léku krátká, lze zvážit indukci zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu signifikantně snížilo absorpci amlodipinu.

Je nepravděpodobné, že by byl amlodipin odstraněn hemodialýzou.

Valsartan

Je nepravděpodobné, že by byl valsartan odstraněn hemodialýzou.

Hydrochlorothiazid

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější známky a příznaky předávkování jsou nevolnost a ospalost. Hypokalemie může vést ke křečím svalů a/nebo zvýraznit arytmiie spojené se současným podáváním digitalisových glykosidů a některých antiarytmik.

Míra odstranění hydrochlorothiazidu hemodialýzou nebyla stanovena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu II, prostý (valsartan), kombinace s dihydropyridinovými deriváty (amlodipin) a thiazidovým diuretikem (hydrochlorothiazid), ATC kód: C09DX01 valsartan, amlodipin a hydrochlorothiazid.

Přípravek Imprida HCT kombinuje tři antihypertenzní složky s komplementárním mechanismem účinku na úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin, který patří do skupiny antagonistů kalcia, a valsartan, který patří do skupiny antagonistů angiotenzinu II, a hydrochlorothiazid patřící do třídy thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Přípravek Imprida HCT byl studován ve dvojité slepé studii s aktivní kontrolou sledující pacienty s hypertenzí. Celkem 2 271 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (průměrná výchozí hodnota systolického/diastolického krevního tlaku byla 170/107 mmHg) bylo léčeno kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan v dávce 10 mg/320 mg nebo hydrochlorothiazid/amlodipin v dávce 25 mg/10 mg. Při zahájení studie byla pacientům podávána nižší dávka jejich kombinace a do 2. týdne byla titrována do plné léčebné dávky.

V 8. týdnu bylo průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/24,7 mmHg při léčbě přípravkem Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/valsartan a 31,5/19,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/hydrochlorothiazid. Léčba trojkombinací byla statisticky nadřazena každé z dvojkombinací ve snižování jak systolického, tak diastolického krevního tlaku. Snížení systolického/diastolického tlaku při léčbě přípravkem Imprida HCT bylo o 7,6/5,0 mmHg vyšší než u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, o 6,2/3,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/valsartan a o 8,2/5,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid. Plného antihypertenzního účinku bylo dosaženo po dvou týdnech užívání maximální dávky přípravku Imprida HCT. Statisticky významně větší podíl pacientů dosáhl kompenzace krevního tlaku (<140/90 mmHg) při léčbě přípravkem Imprida HCT (71 %) ve srovnání s duálními kombinačními terapiemi (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupině 283 pacientů zaměřené na ambulantní monitorování krevního tlaku bylo pozorováno klinicky a statisticky lepší snížení 24hodinových systolických a diastolických krevních tlaků při léčbě trojkombinací ve srovnání s kombinacemi valsartan/hydrochlorothiazid, valsartan/amlodipin a hydrochlorothiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Imprida HCT inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa. Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působily terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence a zvýšení glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II. Působí selektivně na receptor podtypu AT₁, který je odpovědný za známé působení angiotensinu II.

Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění tepové frekvence.

U většiny pacientů nastupuje po perorálním jednorázovém podání dávky antihypertenzní účinek během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo za 4 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání. Při opakovaném podávání je maximálního snížení krevního tlaku s jakoukoli dávkou dosaženo obvykle během 2 až 4 týdnů.

Hydrochlorothiazid

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Bylo ukázáno, že v renálním korteksu existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibuje transport NaCl v distálním ledvinném tubulu. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici Na⁺Cl⁻ symportéru pravděpodobně kompeticí s Cl⁻ vazebným místem, čímž ovlivňuje reabsorpci elektrolytů: přímo zvyšuje exkreci sodíku a chlóru v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snižuje plazmatický objem s následným vzestupem plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížení jeho sérové hladiny.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Imprida HCT u všech podskupin pediatrické populace v případě esenciální hypertenze. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid mají lineární farmakokinetiku.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání přípravku Imprida HCT běžným zdravým dospělým je maximálních plazmatických hladin amlodipinu dosaženo během 6-8 hodin, valsartanu během 3 hodin a hydrochlorothiazidu během 2 hodin. Míra a rozsah vstřebávání amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu z přípravku Imprida HCT jsou stejné jako při samostatném podávání.

Amlodipin

Absorpce: Po perorální aplikaci terapeutických dávek samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce: Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že u pacientů je přibližně 97,5 % cirkulujícího léku vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace: Amlodipin je z velké míry (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity.

Vylučování: Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů. Močí je vylučováno 10 % nezměněného amlodipinu a 60 % metabolitů amlodipinu.

Valsartan

Absorpce: Po perorálním podání samotného valsartanu je maximální koncentrace v plazmě dosaženo za 2-4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Potrava snižuje expozici valsartanu (stanoveno pomocí AUC) přibližně o 40 % a maximální koncentraci v plazmě (C_{max}) přibližně o 50 %, ačkoliv přibližně za 8 hodin po podání dávky jsou plazmatické koncentrace valsartanu u najedené skupiny a u skupiny nalačno podobné. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto může být valsartan užíván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce: Distribuční objem valsartanu je v rovnovážném stavu po intravenózním podání přibližně 17 litrů, což naznačuje, že valsartan není extenzivně distribuován do tkání. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94-97 %), převážně na albumin.

Biotransformace: Valsartan není významně metabolizován, protože pouze asi 20 % z podané dávky bylo detekováno ve formě metabolitů. V plazmě byl v nízké koncentraci (méně než 10 % AUC valsartanu) nalezen jeho hydroxy metabolit. Tento metabolit je farmakologicky inaktivní.

Eliminace: Valsartan je vylučován především stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně v nezměněné formě. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod a jeho renální clearance je 0,62 l/hod (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

Absorpce: Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá ($t_{\max}$ okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70 % po perorálním podání.

Distribuce: Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid je vázaný na sérové proteiny (40-70 %), především sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech v koncentraci přibližně 3× vyšší, než je koncentrace v plazmě.

Biotransformace: Hydrochlorothiazid je eliminován převážně v nezměněné podobě.

Vylučování: Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je akumulace minimální. Více než 95 % absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Zvláštní skupiny pacientů

Dětsí pacienti (věk do 18 roků)

U této skupiny pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

Starší pacienti (věk 65 roků a více)

Doba dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u mladých i starších jedinců. U starších pacientů je tendence k poklesu clearance amlodipinu, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu. Střední systémová expozice AUC valsartanu je u starších pacientů o 70 % vyšší ve srovnání s mladými, proto je při zvyšování dávkování potřebná opatrnost.

Systémová expozice valsartanu je mírně zvýšena u starších pacientů ve srovnání s mladými, ale nebylo prokázáno, že by to mělo klinický význam.

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

Protože všechny tři složky jsou tolerovány stejně u mladších i starších pacientů, doporučují se normální dávkovací režimy (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin. Jak je možné očekávat pro látky, jejichž renální clearance činí pouze 30 % celkové plazmatické clearance, nebyla pozorována souvztažnost mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k valsartanu.

Pacienti s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí mohou tedy užívat obvyklé úvodní dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupující dialýzu (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterní insuficiencí je snížena clearance amlodipinu, což má za následek zvýšení AUC přibližně o 40-60 %. U pacientů s mírným až středně závažným chronickým postižením jater byla v průměru expozice k valsartanu (měřeno hodnotami AUC) dvojnásobná, než byla u zdravých dobrovolníků (upraveno na věk, pohlaví a hmotnost). S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů s jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

V řadě studií hodnotících preklinickou bezpečnost amlodipinu, valsartanu, hydrochlorothiazidu, kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, amlodipin/valsartan a amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid (Imprida HCT) na několika zvířecích druzích nebyly prokázány žádné známky systémové nebo cílené orgánové toxicity, které by negativně ovlivnily vývoj přípravku Imprida HCT pro použití u lidí.

Preklinické studie bezpečnosti trvající až 13 týdnů byly provedeny s kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid na potkanech. Kombinace vedla k očekávanému snížení objemu červené krevní řady (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit a retikulocyty), zvýšení sérové urey, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení sérového draslíku, juxtaglomerulární (JG) hyperplazii v ledvinách a fokálním erozím v glandulárním žaludku potkanů. Všechny tyto změny byly reverzibilní po 4týdenní zotavovací fázi a byly považovány za zvýrazněné farmakologické účinky.

Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid nebyla zkoumána s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu, protože neexistují důkazy pro jakoukoli interakci mezi těmito látkami, které jsou na trhu již dlouhou dobu. Nicméně amlodipin, valsartan i hydrochlorothiazid byly zkoumány samostatně s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu s negativními výsledky.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myší léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myší obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myší, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity opakovaného podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily speciální riziko pro lidi.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukcí parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokryсталická celulóza

Krospovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa

Makrogol 4000

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC blistry. Jeden blistr obsahuje 7, 10 nebo 14 potahovaných tablet.
Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet.
Vícečetné balení 280 tablet, složeno je z 20 balení po 14 tabletách.

PVC/PVDC perforované blistry jednodávkové pro použití v nemocnici:
Velikost balení: 56, 98 nebo 280 potahovaných tablet
Vícečetné balení 280 tablet, složeno je ze 4 balení po 70 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/570/025-036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.10.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Hnědožluté oválné bikonvexní tablety se zkosenými okraji, potištěné „NVR“ na jedné straně a „VHL“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze jako náhradní terapie u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je uspokojivě kontrolován amlodipinem, valsartanem a hydrochlorothiazidem (HCT) podávanými odděleně, nebo dvojkombinací podávanou současně s jednou látkou samostatně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Imprida HCT je jedna tableta denně, užívaná nejlépe ráno.

Před převedením na Impridu HCT by měli být pacienti kompenzováni na stálých dávkách jednotlivých složek kombinace užívaných ve stejný čas. Dávka přípravku Imprida HCT by měla být stanovena na základě dávek jednotlivých složek kombinace v době převádění.

Maximální doporučená dávka přípravku Imprida HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2). S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů s anurií (viz bod 4.3) a u pacientů se závažnou renální poruchou (hodnota glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka valsartanu 80 mg, a proto není přípravek Imprida HCT pro tuto skupinu pacientů vhodný (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

Existuje omezená zkušenost s užíváním přípravku Imprida HCT, zvláště v maximální dávce, u pacientů se srdečním selháním nebo ischemickou chorobou srdeční. U pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční se doporučuje opatrnost, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (65 roků nebo více)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Imprida HCT u pediatrické populace (pacienti mladší 18 let) v indikaci esenciální hypertenze.

Způsob podání

Impridu HCT je možné užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé, zapíjejí se trochou vody, a to ve stejný čas každý den, nejlépe ráno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza.
- Závažná porucha funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie a dialyzovaní pacienti.
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

Nadměrná hypotenze, včetně ortostatické hypotenze, byla v kontrolované studii na pacientech se středně závažnou až závažnou nekomplikovanou hypertenzí pozorována u 1,7 % pacientů léčených maximální dávkou přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) ve srovnání s 1,8 % pacientů léčených kombinací valsartan/hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % léčených kombinací amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) a 0,2 % léčených kombinací hydrochlorothiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolemií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby přípravkem Imprida HCT. Imprida HCT by měla být užívána pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolemie.

Jestliže se u pacienta užívajícího Impridu HCT objeví nadměrná hypotenze, měl by být uložen do polohy vleže, a pokud je to nutné, měl by dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Jakmile je krevní tlak stabilizován, je možné pokračovat v léčbě.

Změny sérových elektrolytů

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

V kontrolované studii přípravku Imprida HCT se u mnoha pacientů opačné účinky 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu na sérovou hladinu draslíku přibližně vyrovnaly. U jiných pacientů mohl být dominantní jeden či druhý účinek. Pravidelné stanovení sérových elektrolytů by mělo být prováděno ve vhodných intervalech k detekci elektrolytové nerovnováhy.

Pravidelné stanovení elektrolytů a především draslíku v séru by mělo být prováděno ve vhodných intervalech tak, aby byla detekována možná elektrolytová nerovnováha, a to zvláště u pacientů s jinými rizikovými faktory, jako jsou zhoršená funkce ledvin, léčba jinými léčivými přípravky nebo anamnéza elektrolytové nerovnováhy v minulosti.

Valsartan

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretika šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.), není doporučeno. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

Hydrochlorothiazid

Léčba přípravkem Imprida HCT by měla být zahájena pouze po úpravě hypokalemie a hypomagnesemie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalemie nebo zhoršit již existující hypokalemii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalemie, má být podávání přípravku Imprida HCT přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatremie a hypochloremické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatremii. Byla pozorována hyponatremie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem by měla být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatremie. V případě závažné nebo rychlé hyponatremie, vyvíjející se během léčby přípravkem Imprida HCT, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natremie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Porucha funkce ledvin

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě přípravkem Imprida HCT je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů (včetně draslíku), kreatininu a kyseliny močové. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupujících dialýzu (viz bod 4.3).

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávky přípravku Imprida HCT.

Stenóza renální arterie

Data o podávání přípravku Imprida HCT pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná.

Transplantace ledvin

Dosud nejsou zkušenosti s bezpečným podáváním přípravku Imprida HCT pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

Valsartan je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí, zatímco amlodipin je extenzivně metabolizován v játrech. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka 80 mg valsartanu, z tohoto důvodu není Imprida HCT vhodná pro tuto skupinu pacientů (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

U citlivých jedinců je možné předpokládat změny funkce ledvin jako důsledek inhibice renin-angiotensin-aldosteronového systému. Léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisty angiotensinových receptorů byla u pacientů se závažným srdečním selháním, jejichž funkce ledvin závisí na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému, doprovázena oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Podobné výsledky byly hlášeny s valsartanem.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie třídy III a IV dle NYHA (New York Heart Association Classification) byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému navzdory nesignifikantnímu rozdílu v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože pro tuto skupinu pacientů jsou dostupná jen omezená data.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vasodilatačních přípravků je u pacientů s aortální nebo mitrální stenózou nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčeni valsartanem, antagonistou angiotenzinu II, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivován. Proto není užívání Impridy HCT u této skupiny pacientů doporučeno.

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávek inzulínu či perorálních antidiabetik.

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u symptomatické hyperurikémie. Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují exkreci vápníku močí a mohou způsobovat intermitentní a mírnou elevaci sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcemií a má být užíván pouze po úpravě již existující hyperkalcemie. Podávání přípravku Imprida HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcemie. Sérové hladiny vápníku by měly být během léčby thiazidy pravidelně monitorovány. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem skryté hyperparatyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Imprida HCT objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdne po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku.

Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovatelný, je třeba zvážit rychlou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu k jiným antagonistům receptoru pro angiotensin II. Reakce přecitlivělosti vůči hydrochlorothiazidu je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, a to především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro přípravek Imprida HCT nebyly prováděny žádné formální studie lékových interakcí s jinými léčivými přípravky. V tomto bodu jsou proto uvedeny pouze informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou známy pro jednotlivé léčivé látky přípravku.

Je nicméně důležité vzít v potaz, že přípravek Imprida HCT může zvyšovat hypotenzivní účinek jiných antihypertenziv.

Současné podávání se nedoporučuje

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan a HCT	Lithium	Při současném podávání ACE inhibitorů a thiazidů, jako je hydrochlorothiazid, bylo popsáno reverzibilní zvýšení lithia v séru a toxické účinky. I přes nedostatek zkušeností se současným podáváním valsartanu a lithia se tato kombinace nedoporučuje. Jestliže je tato kombinace nutná, doporučuje se pečlivé sledování hladiny lithia (viz bod 4.4).
Valsartan	Draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku	Jestliže je považováno za nezbytné předepisovat léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem, doporučuje se časté monitorování hladin draslíku v plazmě.
Amlodipin	Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

Opatrnost vyžadována při současném užití

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Amlodipin	<i>Inhibitory CYP3A4</i> (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antiepileptika, [např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, třezalka tečkovaná [<i>Hypericum perforatum</i>])	Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.
	<i>Simvastatin</i>	Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

	<i>Dantrolen (infuze)</i>	U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina (>3 g/den), neselektivní NSAID</i>	NSAID mohou oslabit antihypertenzní účinek antagonistů angiotensinu II a hydrochlorothiazidu, jestliže jsou podávány současně. Navíc současné podání přípravku Imprida HCT a NSAID může vést ke zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Z tohoto důvodu se na začátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí, stejně jako adekvátní hydratace pacienta.
Valsartan	<i>Inhibitory membránového přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir)</i>	Výsledky z in vitro studie na lidské jaterní tkáni naznačují, že valsartan je substrátem jaterního přenašeče OATP1B1 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Současné podávání inhibitorů přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty nebo narkotika</i>	Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.
	<i>Amantadin</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.
	<i>Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku</i>	Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.
	<i>Antidiabetika (např. inzulin a perorální antidiabetika) – Metformin</i>	Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná. Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.
	<i>Cyklosporin</i>	Současná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

<i>Digitalisové glykosidy</i>	Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.
<i>Jodové kontrastní látky</i>	V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.
<i>Iontoměniče</i>	Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřice, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu draslíku</i>	Hypokalemizující účinky hydrochlorothiazidu mohou být zesíleny současným podáním kalium-deplečními diuretik, kortikosteroidů, laxativ, adrenokortikotropního hormonu (ACTH), amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G a derivátů kyseliny salicylové nebo antiarytmik. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací amlodipin /valsartan /hydrochlorothiazid, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku</i>	Hyponatremické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.
<i>Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes</i>	Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se současným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat torsades de pointes, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.
<i>Léčivé přípravky používané k léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)</i>	Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfinpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.
<i>Metyldopa</i>	Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.
<i>Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek derivátů kurare.

<i>Další antihypertensiva</i>	Thiazidy zvyšují antihypertenzní účinky dalších antihypertenziv (např. guanetidinu, methyldopy, betablokátorů, vasodilatátorů, blokátorů kalciových kanálů, ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin (ARB) a přímých reninových inhibitorů (DRI).
<i>Vasopresorické aminy</i> (např. noradrenalin, adrenalin)	Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.
<i>Vitamin D a soli vápníku</i>	Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcemii u pacientů se sklonem k hyperkalcemii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Bez interakce

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan	<i>Ostatní</i> (cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenklamid)	Při monoterapii valsartanem nebyly nalezeny klinicky významné interakce s následujícími léčivými látkami: cimetidinem, warfarinem, furosemidem, digoxinem, atenololem, indometacinem, hydrochlorothiazidem, amlodipinem, glibenklamidem. Některé z těchto látek by mohly mít interakci s hydrochlorothiazidovou složkou přípravku Imprida HCT (viz interakce související s HCT).
Amlodipin	<i>Ostatní</i>	V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu, ani cyklosporinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Valsartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfuzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Zkušenosti s podáním přípravku Imprida HCT těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě dostupných dat vztahujících se k jednotlivým složkám se nedoporučuje použití přípravku Imprida HCT během prvního trimestru těhotenství a přípravek je kontraindikovaný během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu a/nebo amlodipinu během kojení.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka.

Používání přípravku Imprida HCT během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Imprida HCT používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnižší. Je vhodnější zvolit jinou léčbu s lépe prověřeným bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Klinické studie zabývající se fertilitou nebyly provedeny u přípravku Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6-tinásobkem maximální doporučené dávky pro člověka počítáno v mg/m² (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

Amlodipin

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je nutné myslet na to, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo slabost.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil přípravku Imprida HCT uvedený níže je založen na klinických studiích prováděných s přípravkem Imprida HCT a na známém bezpečnostním profilu jednotlivých složek, amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Informace týkající se Impridy HCT

Bezpečnost přípravku Imprida HCT byla hodnocena v jeho maximální dávce 10 mg/320 mg/25 mg v jedné kontrolované krátkodobé (8 týdnů) studii zahrnující 2 271 pacientů, z nichž 582 užívalo valsartan v kombinaci s amlodipinem a hydrochlorothiazidem. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné a jen zřídka vyžadovaly přerušení léčby. V této studii s aktivní kontrolou byly nejčastějšími důvody přerušení léčby přípravkem Imprida HCT točení hlavy a hypotenze (0,7 %).

V této 8týdenní kontrolované studii nebyly pozorovány při léčbě trojkombinací žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky ve srovnání se známými účinky monoterapie či duální terapie jednotlivými složkami.

V této 8týdenní kontrolované studii byly laboratorní změny pozorované při léčbě kombinací Impridy HCT mírné a v souladu s farmakologickým účinkem jednotlivých složek. Přítomnost valsartanu v trojitě kombinaci snižovala hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu.

Následující nežádoucí účinky, uvedené dle systému orgánových tříd a četnosti MedDRA, se týkají přípravku Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) a amlodipinu, valsartanu a HCT samostatně. Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně	--	--	--	Velmi vzácné
	Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu	--	--	Není známo	--
	Hemolytická anémie	--	--	--	Velmi vzácné
	Leukopenie	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Neutropenie	--	--	Není známo	--
	Trombocytopenie, občas s purpurou	--	Velmi vzácné	Není známo	Vzácné
	Aplastická anémie	--	--	--	Není známo

Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost	--	Velmi vzácné	Není známo	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Méně časté	--	--	--
	Hyperkalcemie	Méně časté	--	--	Vzácné
	Hyperglykemie	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Hyperlipidemie	Méně časté	--	--	--
	Hyperurikemie	Méně časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Velmi vzácné
	Hypokalemie	Časté	--	--	Velmi časté
	Hypomagnesemie	--	--	--	Časté
	Hyponatremie	Méně časté	--	--	Časté
	Zhoršení metabolického stavu diabetiků	--	--	--	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Deprese	--	--	--	Vzácné
	Nespavost/poruchy spánku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Změny nálady	--	Méně časté	--	
Poruchy nervového systému	Abnormální koordinace	Méně časté	--	--	--
	Závratě	Časté	Časté	--	Vzácné
	Posturální závratě, závratě při námaze	Méně časté	--	--	--
	Dysgeusie	Méně časté	Méně časté	--	--
	Extrapiramidový syndrom	--	Není známo	--	--
	Bolest hlavy	Časté	Časté	--	Vzácné
	Hypertonie	--	Velmi vzácné	--	--
	Letargie	Méně časté	--	--	--
	Parestezie	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Periferní neuropatie, neuropatie	Méně časté	Velmi vzácné	--	--
	Ospalost	Méně časté	Časté	--	--
	Synkopa	Méně časté	Méně časté	--	--
	Třes	--	Méně časté	--	--
Poruchy oka	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	--	--	--	Není známo
	Poruchy zraku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	--	Méně časté	--	--
	Závrať	Méně časté	--	Méně časté	--
Srdeční poruchy	Palpitace	--	Časté	--	--
	Tachykardie	Méně časté	--	--	--
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Infarkt myokardu	--	Velmi vzácné	--	--
Cévní poruchy	Zarudnutí	--	Časté	--	--
	Hypotenze	Časté	Méně časté	--	--
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	--	--	Časté
	Flebitida, tromboflebitida	Méně časté	--	--	--
	Vaskulitida	--	Velmi vzácné	Není známo	--

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté	--
	Dyspnoe	Méně časté	Méně časté	--	--
	Respirační nedostatečnost, plicní edém, pneumonitis	--	--	--	Velmi vzácné
	Rýma	--	Méně časté	--	--
	Podráždění hrdla	Méně časté	--	--	--
Gastrointestinální poruchy	Abdominální dyskomfort či bolesti břicha	Méně časté	Časté	Méně časté	Vzácné
	Zápach dechu	Méně časté	--	--	--
	Změna vyprazdňování	--	Méně časté	--	--
	Zácpa	--	--	--	Vzácné
	Snížená chuť k jídlu	--	--	--	Časté
	Průjem	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté	--	--
	Dyspepsie	Časté	Méně časté	--	--
	Gastritis	--	Velmi vzácné	--	--
	Hyperplazie dásní	--	Velmi vzácné	--	--
	Nevolnost	Méně časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitida	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Zvracení	Méně časté	Méně časté	--	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Elevace jaterních enzymů, včetně nárůstu sérového bilirubinu	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Hepatitida	--	Velmi vzácné	--	--
	Intrahepatální cholestáza, žloutenka	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	--	Méně časté	--	
	Angioedém	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes	--	--	--	Velmi vzácné
	Erythema multiforme	--	Velmi vzácné	--	Není známo
	Exantém	--	Méně časté	--	--
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté	--	--
	Reakce fotosenzitivity*	--	--	--	Vzácné
	Pruritus	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Purpura	--	Méně časté	--	Vzácné
	Vyrážka	--	Méně časté	Není známo	Časté
	Zbarvení kůže	--	Méně časté	--	--
	Kopřivka a další formy vyrážky	--	Velmi vzácné	--	Časté
	Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza	--	--	--	Velmi vzácné

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	--	Méně časté	--	--
	Bolest zad	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky kloubů	Méně časté	--	--	--
	Svalové křeče	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Svalová slabost	Méně časté	--	--	--
	Myalgie	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Bolest končetin	Méně časté	--	--	--
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení hladiny sérového kreatininu	Méně časté	--	Není známo	--
	Poruchy močení		Méně časté		
	Noční močení	--	Méně časté	--	--
	Polakisurie	Časté	Méně časté		
	Dysfunkce ledvin	--	--	--	Není známo
	Akutní renální selhání	Méně časté	--	--	Není známo
	Renální selhání a poškození	--	--	Není známo	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	Méně časté	Méně časté	--	Časté
	Gynekomastie		Méně časté	--	--
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Abázie, poruchy chůze	Méně časté	--	--	--
	Astenie	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Nepříjemné pocity, malátnost	Méně časté	Méně časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Méně časté	--
	Nekardiální bolesti na hrudi	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky	Časté	Časté	--	--
	Bolest	--	Méně časté	--	--
	Horečka	--	--	--	Není známo
Vyšetření	Zvýšení hladiny lipidů		--		Velmi časté
	Zvýšení hladiny urey	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení hladiny kyseliny močové	Méně časté	--	--	
	Glykosurie				Vzácné
	Snížení sérové hladiny draslíku	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení sérové hladiny draslíku	--	--	Není známo	--
	Nárůst tělesné hmotnosti	Méně časté	Méně časté	--	--
	Pokles tělesné hmotnosti	--	Méně časté	--	--

* Viz bod 4.4 Fotosenzitivita

4.9 Předávkování

Příznaky

Dosud nejsou zkušenosti s předávkováním přípravkem Imprida HCT. Hlavním projevem předávkování valsartanem je možná výrazná hypotenze se závratěmi. Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. U amlodipinu byla hlášena výrazná dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

Léčba

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Klinicky významná hypotenze po předávkování přípravkem Imprida HCT vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pomocí pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vasokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů.

Amlodipin

Pokud je doba od požití léku krátká, lze zvážit indukci zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu signifikantně snížilo absorpci amlodipinu.

Je nepravděpodobné, že by byl amlodipin odstraněn hemodialýzou.

Valsartan

Je nepravděpodobné, že by byl valsartan odstraněn hemodialýzou.

Hydrochlorothiazid

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější známky a příznaky předávkování jsou nevolnost a ospalost. Hypokalemie může vést ke křečím svalů a/nebo zvýraznit arytmiie spojené se současným podáváním digitalisových glykosidů a některých antiarytmik.

Míra odstranění hydrochlorothiazidu hemodialýzou nebyla stanovena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu II, prostý (valsartan), kombinace s dihydropyridinovými deriváty (amlodipin) a thiazidovým diuretikem (hydrochlorothiazid), ATC kód: C09DX01 valsartan, amlodipin a hydrochlorothiazid.

Přípravek Imprida HCT kombinuje tři antihypertenzní složky s komplementárním mechanismem účinku na úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin, který patří do skupiny antagonistů kalcia, a valsartan, který patří do skupiny antagonistů angiotenzinu II, a hydrochlorothiazid patřící do třídy thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Přípravek Imprida HCT byl studován ve dvojité slepé studii s aktivní kontrolou sledující pacienty s hypertenzí. Celkem 2 271 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (průměrná výchozí hodnota systolického/diastolického krevního tlaku byla 170/107 mmHg) bylo léčeno kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan v dávce 10 mg/320 mg nebo hydrochlorothiazid/amlodipin v dávce 25 mg/10 mg. Při zahájení studie byla pacientům podávána nižší dávka jejich kombinace a do 2. týdne byla titrována do plné léčebné dávky.

V 8. týdnu bylo průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/24,7 mmHg při léčbě přípravkem Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/valsartan a 31,5/19,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/hydrochlorothiazid. Léčba trojkombinací byla statisticky nadřazena každé z dvojkombinací ve snižování jak systolického, tak diastolického krevního tlaku. Snížení systolického/diastolického tlaku při léčbě přípravkem Imprida HCT bylo o 7,6/5,0 mmHg vyšší než u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, o 6,2/3,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/valsartan a o 8,2/5,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid. Plného antihypertenzního účinku bylo dosaženo po dvou týdnech užívání maximální dávky přípravku Imprida HCT. Statisticky významně větší podíl pacientů dosáhl kompenzace krevního tlaku (<140/90 mmHg) při léčbě přípravkem Imprida HCT (71 %) ve srovnání s duálními kombinačními terapiemi (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupině 283 pacientů zaměřené na ambulantní monitorování krevního tlaku bylo pozorováno klinicky a statisticky lepší snížení 24hodinových systolických a diastolických krevních tlaků při léčbě trojkombinací ve srovnání s kombinacemi valsartan/hydrochlorothiazid, valsartan/amlodipin a hydrochlorothiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Imprida HCT inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa. Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působily terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence a zvýšení glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II. Působí selektivně na receptor podtypu AT₁, který je odpovědný za známé působení angiotensinu II.

Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění tepové frekvence.

U většiny pacientů nastupuje po perorálním jednorázovém podání dávky antihypertenzní účinek během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo za 4 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání. Při opakovaném podávání je maximálního snížení krevního tlaku s jakoukoli dávkou dosaženo obvykle během 2 až 4 týdnů.

Hydrochlorothiazid

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Bylo ukázáno, že v renálním kortexu existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibuje transport NaCl v distálním ledvinném tubulu. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici Na⁺Cl⁻ symportéru pravděpodobně kompeticí s Cl⁻ vazebným místem, čímž ovlivňuje reabsorpci elektrolytů: přímo zvyšuje exkreci sodíku a chlóru v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snižuje plazmatický objem s následným vzestupem plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížení jeho sérové hladiny.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Imprida HCT u všech podskupin pediatrické populace v případě esenciální hypertenze. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid mají lineární farmakokinetiku.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání přípravku Imprida HCT běžným zdravým dospělým je maximálních plazmatických hladin amlodipinu dosaženo během 6-8 hodin, valsartanu během 3 hodin a hydrochlorothiazidu během 2 hodin. Míra a rozsah vstřebávání amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu z přípravku Imprida HCT jsou stejné jako při samostatném podávání.

Amlodipin

Absorpce: Po perorální aplikaci terapeutických dávek samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce: Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že u pacientů je přibližně 97,5 % cirkulujícího léku vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace: Amlodipin je z velké míry (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity.

Vylučování: Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů. Močí je vylučováno 10 % nezměněného amlodipinu a 60 % metabolitů amlodipinu.

Valsartan

Absorpce: Po perorálním podání samotného valsartanu je maximální koncentrace v plazmě dosaženo za 2-4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Potrava snižuje expozici valsartanu (stanoveno pomocí AUC) přibližně o 40 % a maximální koncentraci v plazmě (C_{max}) přibližně o 50 %, ačkoliv přibližně za 8 hodin po podání dávky jsou plazmatické koncentrace valsartanu u naježené skupiny a u skupiny nalačno podobné. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto může být valsartan užíván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce: Distribuční objem valsartanu je v rovnovážném stavu po intravenózním podání přibližně 17 litrů, což naznačuje, že valsartan není extenzivně distribuován do tkání. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94-97 %), převážně na albumin.

Biotransformace: Valsartan není významně metabolizován, protože pouze asi 20 % z podané dávky bylo detekováno ve formě metabolitů. V plazmě byl v nízké koncentraci (méně než 10 % AUC valsartanu) nalezen jeho hydroxy metabolit. Tento metabolit je farmakologicky inaktivní.

Eliminace: Valsartan je vylučován především stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně v nezměněné formě. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod a jeho renální clearance je 0,62 l/hod (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

Absorpce: Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá ($t_{\max}$ okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70 % po perorálním podání.

Distribuce: Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid je vázaný na sérové proteiny (40-70 %), především sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech v koncentraci přibližně 3× vyšší, než je koncentrace v plazmě.

Biotransformace: Hydrochlorothiazid je eliminován převážně v nezměněné podobě.

Vylučování: Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je akumulace minimální. Více než 95 % absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Zvláštní skupiny pacientů

Dětsí pacienti (věk do 18 roků)

U této skupiny pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

Starší pacienti (věk 65 roků a více)

Doba dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u mladých i starších jedinců. U starších pacientů je tendence k poklesu clearance amlodipinu, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu. Střední systémová expozice AUC valsartanu je u starších pacientů o 70 % vyšší ve srovnání s mladými, proto je při zvyšování dávkování potřebná opatrnost.

Systémová expozice valsartanu je mírně zvýšena u starších pacientů ve srovnání s mladými, ale nebylo prokázáno, že by to mělo klinický význam.

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

Protože všechny tři složky jsou tolerovány stejně u mladších i starších pacientů, doporučují se normální dávkovací režimy (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin. Jak je možné očekávat pro látky, jejichž renální clearance činí pouze 30 % celkové plazmatické clearance, nebyla pozorována souvztažnost mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k valsartanu.

Pacienti s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí mohou tedy užívat obvyklé úvodní dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupující dialýzu (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterní insuficiencí je snížena clearance amlodipinu, což má za následek zvýšení AUC přibližně o 40-60 %. U pacientů s mírným až středně závažným chronickým postižením jater byla v průměru expozice k valsartanu (měřeno hodnotami AUC) dvojnásobná, než byla u zdravých dobrovolníků (upraveno na věk, pohlaví a hmotnost). S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů s jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

V řadě studií hodnotících preklinickou bezpečnost amlodipinu, valsartanu, hydrochlorothiazidu, kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, amlodipin/valsartan a amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid (Imprida HCT) na několika zvířecích druzích nebyly prokázány žádné známky systémové nebo cílené orgánové toxicity, které by negativně ovlivnily vývoj přípravku Imprida HCT pro použití u lidí.

Preklinické studie bezpečnosti trvající až 13 týdnů byly provedeny s kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid na potkanech. Kombinace vedla k očekávanému snížení objemu červené krevní řady (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit a retikulocyty), zvýšení sérové urey, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení sérového draslíku, juxtaglomerulární (JG) hyperplazii v ledvinách a fokálním erozím v glandulárním žaludku potkanů. Všechny tyto změny byly reverzibilní po 4týdenní zotavovací fázi a byly považovány za zvýrazněné farmakologické účinky.

Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid nebyla zkoumána s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu, protože neexistují důkazy pro jakoukoli interakci mezi těmito látkami, které jsou na trhu již dlouhou dobu. Nicméně amlodipin, valsartan i hydrochlorothiazid byly zkoumány samostatně s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu s negativními výsledky.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myší léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myší obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myší, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity opakovaného podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily speciální riziko pro lidi.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukcí parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Krospovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa

Makrogol 4000

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC blistry. Jeden blistr obsahuje 7, 10 nebo 14 potahovaných tablet.
Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet.
Vícečetné balení 280 tablet, složeno je z 20 balení po 14 tabletách.

PVC/PVDC perforované blistry jednodávkové pro použití v nemocnici:
Velikost balení: 56, 98 nebo 280 potahovaných tablet
Vícečetné balení 280 tablet, složeno je ze 4 balení po 70 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/570/037-048

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.10.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 320 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Hnědožluté oválné bikonvexní tablety se zkosenými okraji, potištěné „NVR“ na jedné straně a „VFL“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze jako náhradní terapie u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je uspokojivě kontrolován amlodipinem, valsartanem a hydrochlorothiazidem (HCT) podávanými odděleně, nebo dvojkombinací podávanou současně s jednou látkou samostatně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Imprida HCT je jedna tableta denně, užívaná nejlépe ráno.

Před převedením na Impridu HCT by měli být pacienti kompenzováni na stálých dávkách jednotlivých složek kombinace užívaných ve stejný čas. Dávka přípravku Imprida HCT by měla být stanovena na základě dávek jednotlivých složek kombinace v době převádění.

Maximální doporučená dávka přípravku Imprida HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2). S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů s anurií (viz bod 4.3) a u pacientů se závažnou renální poruchou (hodnota glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka valsartanu 80 mg, a proto není přípravek Imprida HCT pro tuto skupinu pacientů vhodný (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

Existuje omezená zkušenost s užíváním přípravku Imprida HCT, zvláště v maximální dávce, u pacientů se srdečním selháním nebo ischemickou chorobou srdeční. U pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční se doporučuje opatrnost, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Starší pacienti (65 roků nebo více)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Imprida HCT u pediatrické populace (pacienti mladší 18 let) v indikaci esenciální hypertenze.

Způsob podání

Impridu HCT je možné užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé, zapíjejí se trochou vody, a to ve stejný čas každý den, nejlépe ráno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza.
- Závažná porucha funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anurie a dialyzovaní pacienti.
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

Nadměrná hypotenze, včetně ortostatické hypotenze, byla v kontrolované studii na pacientech se středně závažnou až závažnou nekomplikovanou hypertenzí pozorována u 1,7 % pacientů léčených maximální dávkou přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg) ve srovnání s 1,8 % pacientů léčených kombinací valsartan/hydrochlorothiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % léčených kombinací amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) a 0,2 % léčených kombinací hydrochlorothiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

U pacientů s deplecí sodíku a/nebo u pacientů s hypovolemií, jako například pacienti dostávající vysoké dávky diuretik, se může vyskytnout symptomatická hypotenze po zahájení léčby přípravkem Imprida HCT. Imprida HCT by měla být užívána pouze po úpravě hladiny sodíku a/nebo hypovolemie.

Jestliže se u pacienta užívajícího Impridu HCT objeví nadměrná hypotenze, měl by být uložen do polohy vleže, a pokud je to nutné, měl by dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Jakmile je krevní tlak stabilizován, je možné pokračovat v léčbě.

Změny sérových elektrolytů

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

V kontrolované studii přípravku Imprida HCT se u mnoha pacientů opačné účinky 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu na sérovou hladinu draslíku přibližně vyrovnaly. U jiných pacientů mohl být dominantní jeden či druhý účinek. Pravidelné stanovení sérových elektrolytů by mělo být prováděno ve vhodných intervalech k detekci elektrolytové nerovnováhy.

Pravidelné stanovení elektrolytů a především draslíku v séru by mělo být prováděno ve vhodných intervalech tak, aby byla detekována možná elektrolytová nerovnováha, a to zvláště u pacientů s jinými rizikovými faktory, jako jsou zhoršená funkce ledvin, léčba jinými léčivými přípravky nebo anamnéza elektrolytové nerovnováhy v minulosti.

Valsartan

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretiky šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.), není doporučeno. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

Hydrochlorothiazid

Léčba přípravkem Imprida HCT by měla být zahájena pouze po úpravě hypokalemie a hypomagnesemie. Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hypokalemie nebo zhoršit již existující hypokalemii. U pacientů se zvýšenou ztrátou draslíku, například s nefropatiemi se ztrátami solí a prerenálním (kardiogenním) poškozením ledvin, by měla být podávána thiazidová diuretika s opatrností. Pokud se během léčby hydrochlorothiazidem vyvine hypokalemie, má být podávání přípravku Imprida HCT přerušeno až do dosažení stabilní korekce hladiny draslíku.

Thiazidová diuretika mohou urychlit vznik hyponatremie a hypochloremické alkalózy nebo zhoršit již existující hyponatremii. Byla pozorována hyponatremie doprovázená neurologickými příznaky (nevolnost, progresivní dezorientace, apatie). Léčba hydrochlorothiazidem by měla být zahájena pouze po úpravě již existující hyponatremie. V případě závažné nebo rychlé hyponatremie, vyvíjející se během léčby přípravkem Imprida HCT, by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k normalizaci natremie.

U všech pacientů léčených thiazidovými diuretiky má být pravidelně monitorována hladina elektrolytů, zejména draslíku, sodíku a hořčíku.

Porucha funkce ledvin

Thiazidová diuretika mohou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyvolat azotemii. Při léčbě přípravkem Imprida HCT je u pacientů s poruchou funkce ledvin doporučeno pravidelné monitorování sérových elektrolytů (včetně draslíku), kreatininu a kyseliny močové. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupujících dialýzu (viz bod 4.3).

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávky přípravku Imprida HCT.

Stenóza renální arterie

Data o podávání přípravku Imprida HCT pacientům s jednostrannou nebo bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny nejsou dostupná.

Transplantace ledvin

Dosud nejsou zkušenosti s bezpečným podáváním přípravku Imprida HCT pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

Valsartan je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí, zatímco amlodipin je extenzivně metabolizován v játrech. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka 80 mg valsartanu, z tohoto důvodu není Imprida HCT vhodná pro tuto skupinu pacientů (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Srdeční selhání a ischemická choroba srdeční

U citlivých jedinců je možné předpokládat změny funkce ledvin jako důsledek inhibice renin-angiotensin-aldosteronového systému. Léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisty angiotensinových receptorů byla u pacientů se závažným srdečním selháním, jejichž funkce ledvin závisí na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému, doprovázena oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Podobné výsledky byly hlášeny s valsartanem.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie třídy III a IV dle NYHA (New York Heart Association Classification) byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému navzdory nesignifikantnímu rozdílu v incidenci zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem.

Opatrnost se doporučuje u pacientů se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční, především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože pro tuto skupinu pacientů jsou dostupná jen omezená data.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vasodilatačních přípravků je u pacientů s aortální nebo mitrální stenózou nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčeni valsartanem, antagonistou angiotenzinu II, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivován. Proto není užívání Impridy HCT u této skupiny pacientů doporučeno.

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávek inzulínu či perorálních antidiabetik.

S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u symptomatické hyperurikémie. Hydrochlorothiazid může zvýšit sérové hladiny kyseliny močové v důsledku snížené clearance kyseliny močové a může způsobit nebo zhoršit hyperurikémii stejně jako vyvolat dnu u vnímavých pacientů.

Thiazidy snižují exkreci vápníku močí a mohou způsobovat intermitentní a mírnou elevaci sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů s hyperkalcemií a má být užíván pouze po úpravě již existující hyperkalcemie. Podávání přípravku Imprida HCT má být přerušeno, pokud se během léčby vyvine hyperkalcemie. Sérové hladiny vápníku by měly být během léčby thiazidy pravidelně monitorovány. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem skryté hyperparatyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby přípravkem Imprida HCT objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, sulfonamid, je spojován s charakteristickou reakcí vedoucí k akutní přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Mezi příznaky patří akutní nástup snížené ostrosti zraku nebo bolest očí nastupující obvykle během několika hodin až týdne po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku.

Primární léčbou je co nejrychlejší zastavení léčby hydrochlorothiazidem. Pokud nitrooční tlak zůstává nekontrolovatelný, je třeba zvážit rychlou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou být dřívější alergie na sulfonamidy nebo penicilin.

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu k jiným antagonistům receptoru pro angiotensin II. Reakce přecitlivělosti vůči hydrochlorothiazidu je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů je doporučena opatrnost, včetně častějšího monitorování krevního tlaku, a to především při použití maximální dávky přípravku Imprida HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, protože dostupná data v této skupině pacientů jsou omezená.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro přípravek Imprida HCT nebyly prováděny žádné formální studie lékových interakcí s jinými léčivými přípravky. V tomto bodu jsou proto uvedeny pouze informace o interakcích s jinými léčivými přípravky, které jsou známy pro jednotlivé léčivé látky přípravku.

Je nicméně důležité vzít v potaz, že přípravek Imprida HCT může zvyšovat hypotenzivní účinek jiných antihypertenziv.

Současné podávání se nedoporučuje

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan a HCT	Lithium	Při současném podávání ACE inhibitorů a thiazidů, jako je hydrochlorothiazid, bylo popsáno reverzibilní zvýšení lithia v séru a toxické účinky. I přes nedostatek zkušeností se současným podáváním valsartanu a lithia se tato kombinace nedoporučuje. Jestliže je tato kombinace nutná, doporučuje se pečlivé sledování hladiny lithia (viz bod 4.4).
Valsartan	Draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík, a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku	Jestliže je považováno za nezbytné předepisovat léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem, doporučuje se časté monitorování hladin draslíku v plazmě.
Amlodipin	Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

Opatrnost vyžadována při současném užití

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známa interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Amlodipin	<i>Inhibitory CYP3A4</i> (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.
	<i>Induktory CYP3A4</i> (antiepileptika, [např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, třezalka tečkovaná [<i>Hypericum perforatum</i>])	Nejsou dostupné žádné údaje o účincích induktorů CYP3A4 na amlodipin. Současné užívání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést ke snížené plazmatické koncentraci amlodipinu. Proto je třeba amlodipin spolu s induktory CYP3A4 podávat s opatrností.
	<i>Simvastatin</i>	Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

	<i>Dantrolen (infuze)</i>	U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitorů), acetylsalicylová kyselina (>3 g/den), neselektivní NSAID</i>	NSAID mohou oslabit antihypertenzní účinek antagonistů angiotensinu II a hydrochlorothiazidu, jestliže jsou podávány současně. Navíc současné podání přípravku Imprida HCT a NSAID může vést ke zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Z tohoto důvodu se na začátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí, stejně jako adekvátní hydratace pacienta.
Valsartan	<i>Inhibitory membránového přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir)</i>	Výsledky z in vitro studie na lidské jaterní tkáni naznačují, že valsartan je substrátem jaterního přenašeče OATP1B1 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Současné podávání inhibitorů přenašeče (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty nebo narkotika</i>	Současné podání thiazidových diuretik s látkami, které mají vliv na snížení krevního tlaku (např. snížením činnosti sympatické centrální nervové soustavy nebo přímou vasodilací) může potencovat ortostatickou hypotenzi.
	<i>Amantadin</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.
	<i>Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující motilitu žaludku</i>	Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku. Naopak se předpokládá, že prokinetika, jako je cisaprid, mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.
	<i>Antidiabetika (např. inzulín a perorální antidiabetika) – Metformin</i>	Thiazidy mohou změnit glukózovou toleranci. Úprava dávky antidiabetika může být nezbytná. Metformin by měl být používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy vyvolané možným funkčním renálním selháním spojeným s hydrochlorothiazidem.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.
	<i>Cyklosporin</i>	Současná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

<i>Digitalisové glykosidy</i>	Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.
<i>Jodové kontrastní látky</i>	V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových přípravků. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.
<i>Iontoměniče</i>	Absorpce thiazidových diuretik, zahrnujících hydrochlorothiazid, je snížena cholestyraminem nebo kolestipolem. To by mohlo vést k subterapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně střídání dávek hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před a 4-6 hodin po podání pryskyřice, by mělo teoreticky minimalizovat interakci.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu draslíku</i>	Hypokalemizující účinky hydrochlorothiazidu mohou být zesíleny současným podáním kalium-deplečními diuretik, kortikosteroidů, laxativ, adrenokortikotropního hormonu (ACTH), amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G a derivátů kyseliny salicylové nebo antiarytmik. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací amlodipin /valsartan /hydrochlorothiazid, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku.
<i>Léčivé přípravky ovlivňující sérovou hladinu sodíku</i>	Hyponatremické účinky diuretik mohou být zesíleny současným podáním léčivých přípravků jako jsou antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, atd. Opatrnost se doporučuje při dlouhodobém podávání těchto léčivých přípravků.
<i>Léčivé přípravky, které mohou vyvolat torsades de pointes</i>	Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností se současným podáváním léčivých přípravků, které mohou vyvolat torsades de pointes, zejména antiarytmik třídy Ia a III a některých antipsychotik.
<i>Léčivé přípravky používané k léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)</i>	Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfinpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k allopurinolu.
<i>Metyldopa</i>	Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anémie vyskytující se při současném podávání hydrochlorothiazidu a metyldopy.
<i>Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)</i>	Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek derivátů kurare.

<i>Další antihypertensiva</i>	Thiazidy zvyšují antihypertenzní účinky dalších antihypertenziv (např. guanetidinu, methyldopy, betablokátorů, vasodilatátorů, blokátorů kalciových kanálů, ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin (ARB) a přímých reninových inhibitorů (DRI).
<i>Vasopresorické aminy</i> (např. noradrenalin, adrenalin)	Hydrochlorothiazid může snížit účinky vazopresorických aminů jako je noradrenalin. Klinický význam tohoto účinku je nejasný a není dostatečný k vyloučení jejich užití.
<i>Vitamin D a soli vápníku</i>	Podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Souběžné podávání thiazidových diuretik může vést k hyperkalcemii u pacientů se sklonem k hyperkalcemii (např. u hyperparatyreózy, malignity nebo vitamínem D zprostředkovaných stavů) zvýšením tubulární reabsorpce vápníku.

Bez interakce

Jednotlivá složka Imprida HCT	Známá interakce s následujícími látkami	Vliv interakce s jinými léčivými přípravky
Valsartan	<i>Ostatní</i> (cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenklamid)	Při monoterapii valsartanem nebyly nalezeny klinicky významné interakce s následujícími léčivými látkami: cimetidinem, warfarinem, furosemidem, digoxinem, atenololem, indometacinem, hydrochlorothiazidem, amlodipinem, glibenklamidem. Některé z těchto látek by mohly mít interakci s hydrochlorothiazidovou složkou přípravku Imprida HCT (viz interakce související s HCT).
Amlodipin	<i>Ostatní</i>	V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu, ani cyklosporinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Valsartan

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfuzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Zkušenosti s podáním přípravku Imprida HCT těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě dostupných dat vztahujících se k jednotlivým složkám se nedoporučuje použití přípravku Imprida HCT během prvního trimestru těhotenství a přípravek je kontraindikovaný během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu a/nebo amlodipinu během kojení.

Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy podávané ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu mohou inhibovat tvorbu mateřského mléka. Používání přípravku Imprida HCT během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek Imprida HCT používán během kojení, dávky by měly být co možná nejnížší. Je vhodnější zvolit jinou léčbu s lépe prověřeným bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

Klinické studie zabývající se fertilitou nebyly provedeny u přípravku Imprida HCT.

Valsartan

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6-tinásobkem maximální doporučené dávky pro člověka počítáno v mg/m² (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

Amlodipin

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je nutné myslet na to, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo slabost.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil přípravku Imprida HCT uvedený níže je založen na klinických studiích prováděných s přípravkem Imprida HCT a na známém bezpečnostním profilu jednotlivých složek, amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Informace týkající se Impridy HCT

Bezpečnost přípravku Imprida HCT byla hodnocena v jeho maximální dávce 10 mg/320 mg/25 mg v jedné kontrolované krátkodobé (8 týdnů) studii zahrnující 2 271 pacientů, z nichž 582 užívalo valsartan v kombinaci s amlodipinem a hydrochlorothiazidem. Nežádoucí účinky byly obecně mírné a přechodné a jen zřídka vyžadovaly přerušení léčby. V této studii s aktivní kontrolou byly nejčastějšími důvody přerušení léčby přípravkem Imprida HCT točení hlavy a hypotenze (0,7 %).

V této 8týdenní kontrolované studii nebyly pozorovány při léčbě trojkombinací žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky ve srovnání se známými účinky monoterapie či duální terapie jednotlivými složkami.

V této 8týdenní kontrolované studii byly laboratorní změny pozorované při léčbě kombinací Impridy HCT mírné a v souladu s farmakologickým účinkem jednotlivých složek. Přítomnost valsartanu v trojitě kombinaci snižovala hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu.

Následující nežádoucí účinky, uvedené dle systému orgánových tříd a četnosti MedDRA, se týkají přípravku Imprida HCT (amlodipin/valsartan/HCT) a amlodipinu, valsartanu a HCT samostatně. Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost			
		Imprida HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza, útlum kostní dřeně	--	--	--	Velmi vzácné
	Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu	--	--	Není známo	--
	Hemolytická anémie	--	--	--	Velmi vzácné
	Leukopenie	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Neutropenie	--	--	Není známo	--
	Trombocytopenie, občas s purpurou	--	Velmi vzácné	Není známo	Vzácné
	Aplastická anémie	--	--	--	Není známo

Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost	--	Velmi vzácné	Není známo	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	Méně časté	--	--	--
	Hyperkalcemie	Méně časté	--	--	Vzácné
	Hyperglykemie	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Hyperlipidemie	Méně časté	--	--	--
	Hyperurikemie	Méně časté	--	--	Časté
	Hypochloremická alkalóza	--	--	--	Velmi vzácné
	Hypokalemie	Časté	--	--	Velmi časté
	Hypomagnesemie	--	--	--	Časté
	Hyponatremie	Méně časté	--	--	Časté
	Zhoršení metabolického stavu diabetiků	--	--	--	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Deprese	--	--	--	Vzácné
	Nespavost/poruchy spánku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Změny nálady	--	Méně časté	--	
Poruchy nervového systému	Abnormální koordinace	Méně časté	--	--	--
	Závratě	Časté	Časté	--	Vzácné
	Posturální závratě, závratě při námaze	Méně časté	--	--	--
	Dysgeusie	Méně časté	Méně časté	--	--
	Extrapiramidový syndrom	--	Není známo	--	--
	Bolest hlavy	Časté	Časté	--	Vzácné
	Hypertonie	--	Velmi vzácné	--	--
	Letargie	Méně časté	--	--	--
	Parestzie	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Periferní neuropatie, neuropatie	Méně časté	Velmi vzácné	--	--
	Ospalost	Méně časté	Časté	--	--
	Synkopa	Méně časté	Méně časté	--	--
	Třes	--	Méně časté	--	--
Poruchy oka	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	--	--	--	Není známo
	Poruchy zraku	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	--	Méně časté	--	--
	Závrať	Méně časté	--	Méně časté	--
Srdeční poruchy	Palpitace	--	Časté	--	--
	Tachykardie	Méně časté	--	--	--
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
	Infarkt myokardu	--	Velmi vzácné	--	--
Cévní poruchy	Zarudnutí	--	Časté	--	--
	Hypotenze	Časté	Méně časté	--	--
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	--	--	Časté
	Flebitida, tromboflebitida	Méně časté	--	--	--
	Vaskulitida	--	Velmi vzácné	Není známo	--

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté	--
	Dyspnoe	Méně časté	Méně časté	--	--
	Respirační nedostatečnost, plicní edém, pneumonitis	--	--	--	Velmi vzácné
	Rýma	--	Méně časté	--	--
	Podráždění hrdla	Méně časté	--	--	--
Gastrointestinální poruchy	Abdominální dyskomfort či bolesti břicha	Méně časté	Časté	Méně časté	Vzácné
	Zápach dechu	Méně časté	--	--	--
	Změna vyprazdňování	--	Méně časté	--	--
	Zácpa	--	--	--	Vzácné
	Snížená chuť k jídlu	--	--	--	Časté
	Průjem	Méně časté	Méně časté	--	Vzácné
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté	--	--
	Dyspepsie	Časté	Méně časté	--	--
	Gastritis	--	Velmi vzácné	--	--
	Hyperplazie dásní	--	Velmi vzácné	--	--
	Nevolnost	Méně časté	Časté	--	Časté
	Pankreatitida	--	Velmi vzácné	--	Velmi vzácné
	Zvracení	Méně časté	Méně časté	--	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Elevace jaterních enzymů, včetně nárůstu sérového bilirubinu	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Hepatitida	--	Velmi vzácné	--	--
	Intrahepatální cholestáza, žloutenka	--	Velmi vzácné	--	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	--	Méně časté	--	--
	Angioedém	--	Velmi vzácné	Není známo	--
	Kožní reakce podobné lupusu erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes	--	--	--	Velmi vzácné
	Erythema multiforme	--	Velmi vzácné	--	Není známo
	Exantém	--	Méně časté	--	--
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté	--	--
	Reakce fotosenzitivity*	--	--	--	Vzácné
	Pruritus	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Purpura	--	Méně časté	--	Vzácné
	Vyrážka	--	Méně časté	Není známo	Časté
	Zbarvení kůže	--	Méně časté	--	--
	Kopřivka a další formy vyrážky	--	Velmi vzácné	--	Časté
	Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza	--	--	--	Velmi vzácné

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie	--	Méně časté	--	--
	Bolest zad	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky kloubů	Méně časté	--	--	--
	Svalové křeče	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Svalová slabost	Méně časté	--	--	--
	Myalgie	Méně časté	Méně časté	Není známo	--
	Bolest končetin	Méně časté	--	--	--
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení hladiny sérového kreatininu	Méně časté	--	Není známo	--
	Poruchy močení		Méně časté		
	Noční močení	--	Méně časté	--	--
	Polakisurie	Časté	Méně časté		
	Dysfunkce ledvin	--	--	--	Není známo
	Akutní renální selhání	Méně časté	--	--	Není známo
	Renální selhání a poškození	--	--	Není známo	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	Méně časté	Méně časté	--	Časté
	Gynekomastie		Méně časté	--	--
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Abázie, poruchy chůze	Méně časté	--	--	--
	Astenie	Méně časté	Méně časté	--	Není známo
	Nepříjemné pocity, malátnost	Méně časté	Méně časté	--	--
	Únava	Časté	Časté	Méně časté	--
	Nekardiální bolesti na hrudi	Méně časté	Méně časté	--	--
	Otoky	Časté	Časté	--	--
	Bolest	--	Méně časté	--	--
	Horečka	--	--	--	Není známo
Vyšetření	Zvýšení hladiny lipidů		--		Velmi časté
	Zvýšení hladiny urey	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení hladiny kyseliny močové	Méně časté	--	--	
	Glykosurie				Vzácné
	Snížení sérové hladiny draslíku	Méně časté	--	--	--
	Zvýšení sérové hladiny draslíku	--	--	Není známo	--
	Nárůst tělesné hmotnosti	Méně časté	Méně časté	--	--
	Pokles tělesné hmotnosti	--	Méně časté	--	--

* Viz bod 4.4 Fotosenzitivita

4.9 Předávkování

Příznaky

Dosud nejsou zkušenosti s předávkováním přípravkem Imprida HCT. Hlavním projevem předávkování valsartanem je možná výrazná hypotenze se závratěmi. Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. U amlodipinu byla hlášena výrazná dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

Léčba

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Klinicky významná hypotenze po předávkování přípravkem Imprida HCT vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pomocí pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vasokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů.

Amlodipin

Pokud je doba od požití léku krátká, lze zvážit indukci zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu signifikantně snížilo absorpci amlodipinu.

Je nepravděpodobné, že by byl amlodipin odstraněn hemodialýzou.

Valsartan

Je nepravděpodobné, že by byl valsartan odstraněn hemodialýzou.

Hydrochlorothiazid

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější známky a příznaky předávkování jsou nevolnost a ospalost. Hypokalemie může vést ke křečím svalů a/nebo zvýraznit arytmiie spojené se současným podáváním digitalisových glykosidů a některých antiarytmik.

Míra odstranění hydrochlorothiazidu hemodialýzou nebyla stanovena.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotenzinu II, prostý (valsartan), kombinace s dihydropyridinovými deriváty (amlodipin) a thiazidovým diuretikem (hydrochlorothiazid), ATC kód: C09DX01 valsartan, amlodipin a hydrochlorothiazid.

Přípravek Imprida HCT kombinuje tři antihypertenzní složky s komplementárním mechanismem účinku na úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin, který patří do skupiny antagonistů kalcia, a valsartan, který patří do skupiny antagonistů angiotenzinu II, a hydrochlorothiazid patřící do třídy thiazidových diuretik. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek.

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

Přípravek Imprida HCT byl studován ve dvojité slepé studii s aktivní kontrolou sledující pacienty s hypertenzí. Celkem 2 271 pacientů se středně závažnou až závažnou hypertenzí (průměrná výchozí hodnota systolického/diastolického krevního tlaku byla 170/107 mmHg) bylo léčeno kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochlorothiazid v dávce 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan v dávce 10 mg/320 mg nebo hydrochlorothiazid/amlodipin v dávce 25 mg/10 mg. Při zahájení studie byla pacientům podávána nižší dávka jejich kombinace a do 2. týdne byla titrována do plné léčebné dávky.

V 8. týdnu bylo průměrné snížení systolického/diastolického krevního tlaku 39,7/24,7 mmHg při léčbě přípravkem Imprida HCT, 32,0/19,7 mmHg při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid, 33,5/21,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/valsartan a 31,5/19,5 mmHg při léčbě kombinací amlodipin/hydrochlorothiazid. Léčba trojkombinací byla statisticky nadřazena každé z dvojkombinací ve snižování jak systolického, tak diastolického krevního tlaku. Snížení systolického/diastolického tlaku při léčbě přípravkem Imprida HCT bylo o 7,6/5,0 mmHg vyšší než u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, o 6,2/3,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/valsartan a o 8,2/5,3 mmHg vyšší než u kombinace amlodipin/hydrochlorothiazid. Plného antihypertenzního účinku bylo dosaženo po dvou týdnech užívání maximální dávky přípravku Imprida HCT. Statisticky významně větší podíl pacientů dosáhl kompenzace krevního tlaku (<140/90 mmHg) při léčbě přípravkem Imprida HCT (71 %) ve srovnání s duálními kombinačními terapiemi (45-54 %) ($p < 0,0001$).

V podskupině 283 pacientů zaměřené na ambulantní monitorování krevního tlaku bylo pozorováno klinicky a statisticky lepší snížení 24hodinových systolických a diastolických krevních tlaků při léčbě trojkombinací ve srovnání s kombinacemi valsartan/hydrochlorothiazid, valsartan/amlodipin a hydrochlorothiazid/amlodipin.

Amlodipin

Amlodipinová složka přípravku Imprida HCT inhibuje přestup iontů vápníku přes membrány do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku. Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa. Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vasodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vleže a vestoje. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působily terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence a zvýšení glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II. Působí selektivně na receptor podtypu AT₁, který je odpovědný za známé působení angiotensinu II.

Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění tepové frekvence.

U většiny pacientů nastupuje po perorálním jednorázovém podání dávky antihypertenzní účinek během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo za 4 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání. Při opakovaném podávání je maximálního snížení krevního tlaku s jakoukoli dávkou dosaženo obvykle během 2 až 4 týdnů.

Hydrochlorothiazid

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Bylo ukázáno, že v renálním kortexu existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibuje transport NaCl v distálním ledvinném tubulu. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici Na^+Cl^- symportéru pravděpodobně kompeticí s Cl^- vazebným místem, čímž ovlivňuje reabsorpci elektrolytů: přímo zvyšuje exkreci sodíku a chlóru v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snižuje plazmatický objem s následným vzestupem plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížení jeho sérové hladiny.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Imprida HCT u všech podskupin pediatrické populace v případě esenciální hypertenze. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid mají lineární farmakokinetiku.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid

Po perorálním podání přípravku Imprida HCT běžným zdravým dospělým je maximálních plazmatických hladin amlodipinu dosaženo během 6-8 hodin, valsartanu během 3 hodin a hydrochlorothiazidu během 2 hodin. Míra a rozsah vstřebávání amlodipinu, valsartanu a hydrochlorothiazidu z přípravku Imprida HCT jsou stejné jako při samostatném podávání.

Amlodipin

Absorpce: Po perorální aplikaci terapeutických dávek samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Distribuce: Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že u pacientů je přibližně 97,5 % cirkulujícího léku vázáno na plazmatické proteiny.

Biotransformace: Amlodipin je z velké míry (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity.

Vylučování: Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů. Močí je vylučováno 10 % nezměněného amlodipinu a 60 % metabolitů amlodipinu.

Valsartan

Absorpce: Po perorálním podání samotného valsartanu je maximální koncentrace v plazmě dosaženo za 2-4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Potrava snižuje expozici valsartanu (stanoveno pomocí AUC) přibližně o 40 % a maximální koncentraci v plazmě ($C_{\max}$) přibližně o 50 %, ačkoliv přibližně za 8 hodin po podání dávky jsou plazmatické koncentrace valsartanu u naježené skupiny a u skupiny nalačno podobné. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto může být valsartan užíván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce: Distribuční objem valsartanu je v rovnovážném stavu po intravenózním podání přibližně 17 litrů, což naznačuje, že valsartan není extenzivně distribuován do tkání. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94-97 %), převážně na albumin.

Biotransformace: Valsartan není významně metabolizován, protože pouze asi 20 % z podané dávky bylo detekováno ve formě metabolitů. V plazmě byl v nízké koncentraci (méně než 10 % AUC valsartanu) nalezen jeho hydroxy metabolit. Tento metabolit je farmakologicky inaktivní.

Eliminace: Valsartan je vylučován především stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně v nezměněné formě. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/hod a jeho renální clearance je 0,62 l/hod (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

Absorpce: Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá ($t_{\max}$ okolo 2 hod.). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv jídla na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má minimální klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 70 % po perorálním podání.

Distribuce: Zdánlivý distribuční objem je 4-8 l/kg. Cirkulující hydrochlorothiazid je vázaný na sérové proteiny (40-70 %), především sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech v koncentraci přibližně 3× vyšší, než je koncentrace v plazmě.

Biotransformace: Hydrochlorothiazid je eliminován převážně v nezměněné podobě.

Vylučování: Hydrochlorothiazid je eliminován z plazmy s poločasem průměrně 6-15 hodin v konečné eliminační fázi. Při opakovaném podávání nedochází k žádné změně v kinetice hydrochlorothiazidu a pokud je podáván jednou denně, je akumulace minimální. Více než 95 % absorbované dávky je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Zvláštní skupiny pacientů

Dětsí pacienti (věk do 18 roků)

U této skupiny pacientů nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

Starší pacienti (věk 65 roků a více)

Doba dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u mladých i starších jedinců. U starších pacientů je tendence k poklesu clearance amlodipinu, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu. Střední systémová expozice AUC valsartanu je u starších pacientů o 70 % vyšší ve srovnání s mladými, proto je při zvyšování dávkování potřebná opatrnost.

Systémová expozice valsartanu je mírně zvýšena u starších pacientů ve srovnání s mladými, ale nebylo prokázáno, že by to mělo klinický význam.

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

Protože všechny tři složky jsou tolerovány stejně u mladších i starších pacientů, doporučují se normální dávkovací režimy (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poškozením ledvin. Jak je možné očekávat pro látky, jejichž renální clearance činí pouze 30 % celkové plazmatické clearance, nebyla pozorována souvztažnost mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k valsartanu.

Pacienti s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí mohou tedy užívat obvyklé úvodní dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Při poruše funkce ledvin je zvýšená průměrná maximální plazmatická hladina a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu a exkrece močí je snížena. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení hodnoty AUC hydrochlorothiazidu. Přípravek Imprida HCT je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, anurií nebo u pacientů podstupující dialýzu (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterní insuficiencí je snížena clearance amlodipinu, což má za následek zvýšení AUC přibližně o 40-60 %. U pacientů s mírným až středně závažným chronickým postižením jater byla v průměru expozice k valsartanu (měřeno hodnotami AUC) dvojnásobná, než byla u zdravých dobrovolníků (upraveno na věk, pohlaví a hmotnost). S ohledem na obsah valsartanu je přípravek Imprida HCT kontraindikován u pacientů s jaterním poškozením (viz body 4.2 a 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorothiazid

V řadě studií hodnotících preklinickou bezpečnost amlodipinu, valsartanu, hydrochlorothiazidu, kombinace valsartan/hydrochlorothiazid, amlodipin/valsartan a amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid (Imprida HCT) na několika zvířecích druzích nebyly prokázány žádné známky systémové nebo cílené orgánové toxicity, které by negativně ovlivnily vývoj přípravku Imprida HCT pro použití u lidí.

Preklinické studie bezpečnosti trvající až 13 týdnů byly provedeny s kombinací amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid na potkanech. Kombinace vedla k očekávanému snížení objemu červené krevní řady (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit a retikuloocyty), zvýšení sérové urey, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení sérového draslíku, juxtaglomerulární (JG) hyperplazii v ledvinách a fokálním erozím v glandulárním žaludku potkanů. Všechny tyto změny byly reverzibilní po 4týdenní zotavovací fázi a byly považovány za zvýrazněné farmakologické účinky.

Kombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid nebyla zkoumána s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu, protože neexistují důkazy pro jakoukoli interakci mezi těmito látkami, které jsou na trhu již dlouhou dobu. Nicméně amlodipin, valsartan i hydrochlorothiazid byly zkoumány samostatně s ohledem na genotoxicitu a kancerogenitu s negativními výsledky.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem besilas po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

*Při hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity opakovaného podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily speciální riziko pro lidi.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukcí parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u lidí nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Krospovidon

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa

Makrogol 4000

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC blistry. Jeden blistr obsahuje 7, 10 nebo 14 potahovaných tablet.
Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet.
Vícečetné balení 280 tablet, složeno je z 20 balení po 14 tabletách.

PVC/PVDC perforované blistry jednodávkové pro použití v nemocnici:
Velikost balení: 56, 98 nebo 280 potahovaných tablet
Vícečetné balení 280 tablet, složeno je ze 4 balení po 70 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/570/049-060

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.10.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1. schválené registrace, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
98 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
280 potahovaných tablet
280 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/001	14 potahovaných tablet
EU/1/09/570/002	28 potahovaných tablet
EU/1/09/570/003	30 potahovaných tablet
EU/1/09/570/004	56 potahovaných tablet
EU/1/09/570/005	90 potahovaných tablet
EU/1/09/570/006	98 potahovaných tablet
EU/1/09/570/007	280 potahovaných tablet
EU/1/09/570/008	56 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
EU/1/09/570/009	98 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
EU/1/09/570/010	280 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
70 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 4 balení po 70 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/012	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/570/011	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

280 potahovaných tablet
Vícečetné balení sestává z 20 balení po 14 tabletách.
Vícečetné balení sestává ze 4 balení po 70 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/012	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/570/011	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

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

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
98 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
280 potahovaných tablet
280 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/013	14 potahovaných tablet
EU/1/09/570/014	28 potahovaných tablet
EU/1/09/570/015	30 potahovaných tablet
EU/1/09/570/016	56 potahovaných tablet
EU/1/09/570/017	90 potahovaných tablet
EU/1/09/570/018	98 potahovaných tablet
EU/1/09/570/019	280 potahovaných tablet
EU/1/09/570/020	56 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
EU/1/09/570/021	98 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
EU/1/09/570/022	280 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
70 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 4 balení po 70 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/024	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/570/023	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

280 potahovaných tablet
Vícečetné balení sestává z 20 balení po 14 tabletách.
Vícečetné balení sestává ze 4 balení po 70 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/024	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/570/023	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas) 160 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
98 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
280 potahovaných tablet
280 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/025	14 potahovaných tablet
EU/1/09/570/026	28 potahovaných tablet
EU/1/09/570/027	30 potahovaných tablet
EU/1/09/570/028	56 potahovaných tablet
EU/1/09/570/029	90 potahovaných tablet
EU/1/09/570/030	98 potahovaných tablet
EU/1/09/570/031	280 potahovaných tablet
EU/1/09/570/032	56 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
EU/1/09/570/033	98 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
EU/1/09/570/034	280 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
70 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 4 balení po 70 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/036	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/570/035	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

280 potahovaných tablet
Vícečetné balení sestává z 20 balení po 14 tabletách.
Vícečetné balení sestává ze 4 balení po 70 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/036	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/570/035	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
98 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
280 potahovaných tablet
280 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/037	14 potahovaných tablet
EU/1/09/570/038	28 potahovaných tablet
EU/1/09/570/039	30 potahovaných tablet
EU/1/09/570/040	56 potahovaných tablet
EU/1/09/570/041	90 potahovaných tablet
EU/1/09/570/042	98 potahovaných tablet
EU/1/09/570/043	280 potahovaných tablet
EU/1/09/570/044	56 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
EU/1/09/570/045	98 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
EU/1/09/570/046	280 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
70 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 4 balení po 70 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/048	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/570/047	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 160 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

280 potahovaných tablet
Vícečetné balení sestává z 20 balení po 14 tabletách.
Vícečetné balení sestává ze 4 balení po 70 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/048	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/570/047	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO JEDNOTIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 320 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
56 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
90 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
98 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
280 potahovaných tablet
280 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/049	14 potahovaných tablet
EU/1/09/570/050	28 potahovaných tablet
EU/1/09/570/051	30 potahovaných tablet
EU/1/09/570/052	56 potahovaných tablet
EU/1/09/570/053	90 potahovaných tablet
EU/1/09/570/054	98 potahovaných tablet
EU/1/09/570/055	280 potahovaných tablet
EU/1/09/570/056	56 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
EU/1/09/570/057	98 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)
EU/1/09/570/058	280 x 1 potahovaná tableta (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 320 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího z 20 balení po 14 tabletách.
70 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení sestávajícího ze 4 balení po 70 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/060	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/570/059	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg amlodipinum (jako amlodipini besilas), 320 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

280 potahovaných tablet
Vícečetné balení sestává z 20 balení po 14 tabletách.
Vícečetné balení sestává ze 4 balení po 70 tabletách.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/570/060	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 20 balení po 14 tabletách)
EU/1/09/570/059	280 potahovaných tablet (vícečetné balení, 4 balení po 70 tabletách) (jednotková dávka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety
amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Imprida HCT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Impridu HCT užívat
3. Jak se Imprida HCT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Impridu HCT uchovávat
6. Další informace

1. CO JE IMPRIDA HCT A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Imprida HCT tablety obsahují tři látky nazývané amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravit vysoký krevní tlak.

- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin brání přestupu vápníku do stěny krevních cév a tím brání zúžení cév.
- Valsartan patří do skupiny látek nazývaných antagonisté receptoru pro angiotensin II. Angiotensin II je produkován v lidském těle a působí zúžení krevních cév, a tím zvyšuje krevní tlak. Valsartan blokuje účinek angiotensinu II.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny látek známých jako thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje výdej moči, čímž též snižuje krevní tlak.

To znamená, že všechny tři látky způsobují uvolnění krevních cév a pokles krevního tlaku.

Přípravek Imprida HCT se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, kteří již užívají amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid a kteří mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři látky.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IMPRIDU HCT UŽÍVAT

Neužívejte Impridu HCT

- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Imprida HCT v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na léčivé látky amlodipin, valsartan, hydrochlorothiazid, léky odvozené od sulfonamidů (léky užívané v léčbě hrudních či močových infekcí), nebo na kteroukoli další složku přípravku Imprida HCT (viz bod 6, „Co Imprida HCT obsahuje“).
Pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický/á, neužívejte Impridu HCT a poraďte se se svým lékařem.
- jestliže máte onemocnění jater, zničené žlučovody v játrech (biliární cirhóza), vedoucí k zadržování žluči v játrech (cholestáza).

- jestliže trpíte **závažným** onemocněním ledvin nebo jste léčeni dialýzou.
- pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku či sodíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká navzdory léčbě.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).

Pokud se Vás některý z výše uvedených bodů týká, neužívejte Impridu HCT a řekněte to svému lékaři.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Imprida HCT je zapotřebí

- jestliže máte nízkou krevní hladinu draslíku či hořčíku (s nebo bez příznaků jako je svalová slabost, svalové křeče, abnormální srdeční rytmus).
- jestliže máte nízkou krevní hladinu sodíku (s nebo bez příznaků jako je únava, zmatenost, svalové záškuby, křeče).
- jestliže máte vysokou krevní hladinu vápníku (s nebo bez příznaků jako je nevolnost, zvracení, zácpa, bolest břicha, časté močení, žízeň, svalová slabost a záškuby).
- jestliže užíváte léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhradu soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin. Může být potřeba, aby Vám lékař pravidelně kontroloval krevní hladinu draslíku.
- jestliže máte problémy s ledvinami, jste po transplantaci ledvin nebo jste byl(a) informován/a, že máte zúžené ledvinné tepny.
- jestliže máte jaterní potíže.
- jestliže máte nebo jste měl(a) srdeční selhání a ischemickou chorobu srdeční, především pokud užíváte maximální dávku přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- jestliže Vám lékař řekl, že máte zúžení srdeční chlopně (nazývané aortální nebo mitrální stenóza) nebo že je Vaše srdeční svalovina abnormálně zesílená (nazýváno obstrukční hypertrofická kardiomyopatie).
- jestliže trpíte aldosteronismem. To je choroba, při které tvoří nadledviny příliš mnoho hormonu zvaného aldosteron. Pokud máte toto onemocnění, použití přípravku Imprida HCT se nedoporučuje.
- jestliže trpíte chorobou zvanou systémový lupus erytematodes (též zvaný jen „lupus“ nebo „SLE“).
- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte vysoké krevní hladiny cholesterolu či triglyceridů.
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na jiné léky na krevní tlak či diuretika (léky někdy označované jako „léky na odvodnění“), především pokud trpíte na astma a alergie.
- jestliže trpíte nevolností (zvracení nebo průjem).
- jestliže se u Vás objeví závratě a/nebo omdlávání během léčby přípravkem Imprida HCT, informujte co nejdříve svého lékaře.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Imprida HCT. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených bodů týká, řekněte to lékaři.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Imprida HCT se nedoporučuje v časném těhotenství a Imprida HCT nesmí být podávána, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používána v tomto období (viz bod „Těhotenství a kojení“).

Podávání přípravku Imprida HCT dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje.

Přípravek Imprida HCT a starší lidé (65 let a více)

Přípravek Imprida HCT může být užíván pacienty staršími 65 let a více ve stejných dávkách jako u ostatních dospělých a stejným způsobem, jakým dříve užívali tři léčivé látky amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Starší pacienti, zvláště pokud užívají maximální dávku přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), by měli mít pravidelně kontrolován krevní tlak.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Váš lékař může potřebovat změnit dávkování nebo provést jiná opatření. V některých případech musíte přestat užívat jeden z těchto léků. To je obzvláště důležité, jestliže užíváte kterýkoli z léků uvedených níže:

Neužívejte společně:

- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese);
- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.

Opatrnost je třeba u:

- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony);
- amantadin (léčba Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění);
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii);
- antiepileptika a léky stabilizující náladu používané v léčbě epilepsie a bipolární poruchy (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- cholestyramin, kolestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi);
- simvastatin (léčivý přípravek užívaný k léčbě vysokého cholesterolu);
- cyklosporin (lék používaný u transplantací k prevenci odmítnutí orgánu a u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy či atopické dermatitidy);
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosamid;
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch);
- verapamil, diltiazem (léčivé přípravky na srdce);
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody);
- léky pro léčbu diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzuliny);
- léky pro léčbu dny, jako je allopurinol;
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi (beta blokátory, diazoxid);
- léky, které mohou vyvolat „torsades de pointes“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika;
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, amfotericin nebo penicilin G;
- léky pro zvýšení krevního tlaku jako je adrenalin nebo noradrenalin;
- léčivé přípravky používané proti HIV/AIDS (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir) ;
- léčivé přípravky na léčbu plísňových infekcí (např. ketokonazol, itraconazol);
- léky pro léčbu jícnových vředů a zánětu (karbenoxolon);

- léky užívané k úlevě od bolesti či zánětu, především nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory);
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací);
- nitroglycerin a jiné nitráty nebo látky nazývané „vasodilatátory“;
- jiné léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu;
- rifampicin (používá se například k léčbě tuberkulózy);
- třezalka;
- dantrolen (infuze pro těžké abnormality tělesné teploty);
- vitamin D a soli vápníku.

Před požíváním alkoholu se poraďte se svým lékařem. Alkohol může způsobit, že Váš krevní tlak klesne příliš nízkou, a/nebo zvýšit pravděpodobnost vzniku závratí či omdlení.

Užívání přípravku Imprida HCT s jídlem a pitím

Impridu HCT můžete užívat s jídlem i bez jídla. Pacienti užívající přípravek Imprida HCT by se měli vyvarovat konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy. A to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva může vést ke zvýšení krevní hladiny léčivé látky amlodipinu, což může způsobit nepředvídatelné zvýšení účinku přípravku Imprida HCT na snižování krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte **sdělit svému lékaři**, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí ukončit užívání přípravku před otěhotněním nebo co nejdříve poté, kdy zjistíte, že jste těhotná, a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Imprida HCT. Podávání přípravku Imprida HCT se v časném těhotenství nedoporučuje a Imprida HCT nesmí být podávána, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používána po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Imprida HCT není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, zejména pokud je Vaše dítě novorozené nebo předčasně narozené.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Stejně jako mnoho jiných léků používaných k léčbě vysokého tlaku, tento přípravek Vám může způsobit závrať. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, neřidte, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. JAK SE IMPRIDA HCT UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem. To Vám pomůže dosáhnout nejlepších výsledků a menšího rizika nežádoucích účinků.

Obvyklá dávka přípravku Imprida HCT je **jedna tableta** denně.

- Vhodné je užívat tabletu vždy ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.
- Tabletou polykejte celou a zapíjejte vodou.
- Impridu HCT můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Neužívejte Exforge HCT s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou.

V závislosti na tom, jak bude léčba ve Vašem případě probíhat, Vám může lékař dávku zvýšit nebo snížit.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imprida HCT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet Impridy HCT, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Může se stát, že budete potřebovat lékařskou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Impridu HCT

Pokud zapomenete užít dávku tohoto léku, užijte ji hned, jak si vzpomenete, a další dávku užijte v normální čas. Pokud se již skoro blíží čas na další dávku, měl(a) byste jen užít tuto další dávku v normální čas. **Nezdvojujte následující dávku** (dvě tablety naráz), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Impridu HCT

Ukončení léčby přípravkem Imprida HCT může způsobit zhoršení Vaší nemoci. Neukončujte užívání léku, pokud Vám to Váš lékař nedoporučí.

Užívejte tento lék pravidelně, i když se cítíte v pořádku

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepocítí žádné příznaky či problémy. Mnoho z nich se cítí normálně. Je velmi důležité užívat tento lék přesně tak, jak Vám doporučil Váš lékař, abyste dosáhl(a) co nejlepších výsledků a aby se snížilo riziko nežádoucích účinků. Dodržujte kontroly u lékaře, i když se cítíte dobře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Imprida HCT nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytovat v určitých četnostech, které jsou definovány takto:

velmi časté: postihují více než 1 pacienta z 10

časté: postihují 1 až 10 pacientů ze 100

méně časté: postihují 1 až 10 pacientů z 1 000

vzácné: postihují 1 až 10 pacientů z 10 000

velmi vzácné: postihují méně než 1 pacienta z 10 000

není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují neodkladný lékařský zásah:

Navštivte svého lékaře okamžitě, pokud se u Vás objeví jakékoli následující příznaky:

Časté

- závratě
- nízký krevní tlak (pocit slabosti, točení hlavy, náhlá ztráta vědomí)

Méně časté

- závažně snížená tvorba moči (snížená funkce ledvin)

Vzácné

- samovolné krvácení
- nepravidelný tep
- onemocnění jater

Velmi vzácné

- alergické reakce s příznaky, jako je vyrážka, svědění
- angioedém: otok obličeje, rtů či jazyka, potíže s dechem
- drtivá/svíravá bolest na prsou, která se zhoršuje nebo neustává
- slabost, modřiny, horečka a časté infekce
- ztuhlost

Další možné nežádoucí účinky přípravku Imprida HCT:

Časté

- nepříjemné pocity v žaludku po jídle
- únava
- otoky
- nízká krevní hladina draslíku
- bolest hlavy
- časté močení

Méně časté

- rychlé tlučení srdce
- pocit točení
- poruchy zraku
- nepříjemné pocity v žaludku
- bolest na hrudi
- zvýšení krevní hladiny močoviny, kreatininu a kyseliny močové
- vysoké hladiny vápníku, tuků či sodíku v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi
- zápach dechu
- průjem
- sucho v ústech
- nevolnost
- zvracení
- bolesti břicha
- zvýšení hmotnosti
- ztráta chuti k jídlu
- porucha vnímání chuti
- bolesti zad
- otoky kloubů
- křeče, slabost či bolest svalů
- bolest končetin
- neschopnost normálně stát či chodit
- slabost
- abnormální koordinace
- závratě při postavení či při cvičení
- nedostatek energie
- poruchy spánku
- mravenčení či pocit znecitlivění
- neuropatie
- ospalost
- náhlé přechodné ztráty vědomí
- nízký krevní tlak při postavení
- impotence
- kašel
- nedostatek dechu
- podráždění v hrdle

- nadměrné pocení
- svědění
- otok, zarudnutí a bolest podél žíly
- zčervenání kůže
- třes

Není známo

- změny v krevních testech funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi, nízká hladina červených krvinek

Nežádoucí účinky popisované u samostatného amlodipinu nebo valsartanu nebo hydrochlorothiazidu, ale nepopisované u přípravku Imprida HCT nebo pozorované s vyšší četností:

Amlodipin

Časté

- palpitace
- bolest břicha
- nevolnost
- ospalost
- návaly horka

Méně časté

- zvonění v uších
- změna pravidelnosti vyprazdňování
- bolest
- pokles hmotnosti
- bolest kloubů
- třes
- změny nálady
- poruchy močení
- noční močení
- zvětšení prsou u mužů
- výtok z nosu
- ztráta vlasů
- kožní projevy
- fialové kožní skvrny
- vyrážka
- zbarvení kůže

Velmi vzácné

- nízký počet bílých krvinek a krevních destiček
- nepravidelnost srdeční aktivity
- infarkt
- zánět výstelky žaludku nebo slinivky břišní, zbytnění dásní, abnormální jaterní testy
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem nebo tmavě zbarvenou močí
- alergické reakce včetně otoku hlouběji pod kůží a potíží s dechem
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená tuhost svalů
- kožní reakce se zarudnutím a loupáním, puchýři na rtech, očích či v ústech
- svědivá vyrážka
- zánět krevních cév

Není známo

- tuhé končetiny a třes rukou

Valsartan

Není známo

- abnormální počet červených krvinek
- nízký počet určitých typů bílých krvinek a krevních destiček
- zvýšení hladiny draslíku v krvi
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi
- abnormální jaterní funkční testy
- alergické reakce včetně otoku hlouběji pod kůží a potíží s dechem
- bolest svalů
- výrazně snížený výdej moči
- svědění
- vyrážka
- zánět krevních cév

Hydrochlorothiazid

Velmi časté

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladiny tuků v krvi

Časté

- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při postavení se
- snížená chuť k jídlu
- nevolnost a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci

Vzácné

- nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- cukr v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení metabolického stavu diabetiků
- pocity smutku (deprese)
- nepravidelnost srdečního rytmu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem nebo tmavě zbarvenou močí (hemolytická anemie)
- zvýšená citlivost kůže ke slunci
- fialové kožní skvrny
- poruchy ledvin

Velmi vzácné

- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anemie, abnormální rozpad červených krvinek buď v krevních cévách nebo jinde v těle)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochloremická alkalóza)
- závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň, plicní edém, pneumonie)
- vyrážka na obličeji, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematoses)
- zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza)

Není známo

- slabost, modřiny a časté infekce (aplastická anemie)
- snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- dušnost
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- svalové křeče
- horečka (pyrexie)

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK IMPRIDU HCT UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Imprida HCT nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru (po Použitelné do/EXP). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Neužívejte přípravek Imprida HCT, pokud si všimnete poškození obalu nebo známek manipulace s ním.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Imprida HCT obsahuje

- Léčivými látkami přípravku Imprida HCT jsou amlodipin (ve formě amlodipin-besylátu), valsartan a hydrochlorothiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besylátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu. Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza; krospovidon; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; hypromelosa; makrogol 4000; mastek; oxid titaničitý (E171).

Jak Imprida HCT vypadá a co obsahuje toto balení

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety jsou bílé oválné tablety s „NVR“ na straně jedné a „VCL“ na straně druhé.

Přípravek Imprida HCT je dostupný v baleních obsahujících 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet, ve vícečetných baleních obsahujících 280 tablet (složených ze 4 balení po 70 tabletách nebo z 20 balení po 14 tabletách) a nemocničních baleních obsahujících 56, 98 nebo 280 v jednotlivých blistrech. Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Imprida HCT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Impridu HCT užívat
3. Jak se Imprida HCT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Impridu HCT uchovávat
6. Další informace

1. CO JE IMPRIDA HCT A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Imprida HCT tablety obsahují tři látky nazývané amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravit vysoký krevní tlak.

- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin brání přestupu vápníku do stěny krevních cév a tím brání zúžení cév.
- Valsartan patří do skupiny látek nazývaných antagonisté receptoru pro angiotensin II. Angiotensin II je produkován v lidském těle a působí zúžení krevních cév, a tím zvyšuje krevní tlak. Valsartan blokuje účinek angiotensinu II.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny látek známých jako thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje výdej moči, čímž též snižuje krevní tlak.

To znamená, že všechny tři látky způsobují uvolnění krevních cév a pokles krevního tlaku.

Přípravek Imprida HCT se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, kteří již užívají amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid a kteří mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři látky.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IMPRIDU HCT UŽÍVAT

Neužívejte Impridu HCT

- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Imprida HCT v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na léčivé látky amlodipin, valsartan, hydrochlorothiazid, léky odvozené od sulfonamidů (léky užívané v léčbě hrudních či močových infekcí), nebo na kteroukoli další složku přípravku Imprida HCT (viz bod 6, „Co Imprida HCT obsahuje“).
Pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický/á, neužívejte Impridu HCT a poraďte se se svým lékařem.
- jestliže máte onemocnění jater, zničené žlučovody v játrech (biliární cirhóza), vedoucí k zadržování žluči v játrech (cholestáza).

- jestliže trpíte **závažným** onemocněním ledvin nebo jste léčeni dialýzou.
- pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku či sodíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká navzdory léčbě.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).

Pokud se Vás některý z výše uvedených bodů týká, neužívejte Impridu HCT a řekněte to svému lékaři.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Imprida HCT je zapotřebí

- jestliže máte nízkou krevní hladinu draslíku či hořčíku (s nebo bez příznaků jako je svalová slabost, svalové křeče, abnormální srdeční rytmus).
- jestliže máte nízkou krevní hladinu sodíku (s nebo bez příznaků jako je únava, zmatenost, svalové záškuby, křeče).
- jestliže máte vysokou krevní hladinu vápníku (s nebo bez příznaků jako je nevolnost, zvracení, zácpa, bolest břicha, časté močení, žízeň, svalová slabost a záškuby).
- jestliže užíváte léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhradu soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin. Může být potřeba, aby Vám lékař pravidelně kontroloval krevní hladinu draslíku.
- jestliže máte problémy s ledvinami, jste po transplantaci ledvin nebo jste byl(a) informován/a, že máte zúžené ledvinné tepny.
- jestliže máte jaterní potíže.
- jestliže máte nebo jste měl(a) srdeční selhání a ischemickou chorobu srdeční, především pokud užíváte maximální dávku přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- jestliže Vám lékař řekl, že máte zúžení srdeční chlopně (nazývané aortální nebo mitrální stenóza) nebo že je Vaše srdeční svalovina abnormálně zesílená (nazýváno obstrukční hypertrofická kardiomyopatie).
- jestliže trpíte aldosteronismem. To je choroba, při které tvoří nadledviny příliš mnoho hormonu zvaného aldosteron. Pokud máte toto onemocnění, použití přípravku Imprida HCT se nedoporučuje.
- jestliže trpíte chorobou zvanou systémový lupus erytematodes (též zvaný jen „lupus“ nebo „SLE“).
- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte vysoké krevní hladiny cholesterolu či triglyceridů.
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na jiné léky na krevní tlak či diuretika (léky někdy označované jako „léky na odvodnění“), především pokud trpíte na astma a alergie.
- jestliže trpíte nevolností (zvracení nebo průjem).
- jestliže se u Vás objeví závratě a/nebo omdlávání během léčby přípravkem Imprida HCT, informujte co nejdříve svého lékaře.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Imprida HCT. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených bodů týká, řekněte to lékaři.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Imprida HCT se nedoporučuje v časném těhotenství a Imprida HCT nesmí být podávána, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používána v tomto období (viz bod „Těhotenství a kojení“).

Podávání přípravku Imprida HCT dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje.

Přípravek Imprida HCT a starší lidé (65 let a více)

Přípravek Imprida HCT může být užíván pacienty staršími 65 let a více ve stejných dávkách jako u ostatních dospělých a stejným způsobem, jakým dříve užívali tři léčivé látky amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Starší pacienti, zvláště pokud užívají maximální dávku přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), by měli mít pravidelně kontrolován krevní tlak.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Váš lékař může potřebovat změnit dávkování nebo provést jiná opatření. V některých případech musíte přestat užívat jeden z těchto léků. To je obzvláště důležité, jestliže užíváte kterýkoli z léků uvedených níže:

Neužívejte společně:

- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese);
- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.

Opatrnost je třeba u:

- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony);
- amantadin (léčba Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění);
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii);
- antiepileptika a léky stabilizující náladu používané v léčbě epilepsie a bipolární poruchy (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- cholestyramin, kolestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi);
- simvastatin (léčivý přípravek užívaný k léčbě vysokého cholesterolu);
- cyklosporin (lék používaný u transplantací k prevenci odmítnutí orgánu a u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy či atopické dermatitidy);
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosamid;
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch);
- verapamil, diltiazem (léčivé přípravky na srdce);
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody);
- léky pro léčbu diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzulin);
- léky pro léčbu dny, jako je allopurinol;
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi (beta blokátory, diazoxid);
- léky, které mohou vyvolat „torsades de pointes“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika;
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, amfotericin nebo penicilin G;
- léky pro zvýšení krevního tlaku jako je adrenalin nebo noradrenalin;
- léčivé přípravky používané proti HIV/AIDS (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir),
- léčivé přípravky na léčbu plísňových infekcí (např. ketokonazol, itraconazol);
- léky pro léčbu jícnových vředů a zánětu (karbenoxolon);

- léky užívané k úlevě od bolesti či zánětu, především nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory);
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací);
- nitroglycerin a jiné nitráty nebo látky nazývané „vasodilatátory“;
- jiné léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu;
- rifampicin (používá se například k léčbě tuberkulózy);
- třezalka;
- dantrolen (infuze pro těžké abnormality tělesné teploty);
- vitamin D a soli vápníku.

Před požíváním alkoholu se poraďte se svým lékařem. Alkohol může způsobit, že Váš krevní tlak klesne příliš nízkou, a/nebo zvýšit pravděpodobnost vzniku závratí či omdlení.

Užívání přípravku Imprida HCT s jídlem a pitím

Impridu HCT můžete užívat s jídlem i bez jídla. Pacienti užívající přípravek Imprida HCT by se měli vyvarovat konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy. A to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva může vést ke zvýšení krevní hladiny léčivé látky amlodipinu, což může způsobit nepředvídatelné zvýšení účinku přípravku Imprida HCT na snižování krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte **sdělit svému lékaři**, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí ukončit užívání přípravku Imprida HCT před otěhotněním nebo co nejdříve poté, kdy zjistíte, že jste těhotná, a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Imprida HCT. Podávání přípravku Imprida HCT se v časném těhotenství nedoporučuje a Imprida HCT nesmí být podávána, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používána po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, zejména pokud je Vaše dítě novorozené nebo předčasně narozené.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Stejně jako mnoho jiných léků používaných k léčbě vysokého tlaku, tento přípravek Vám může způsobit závrať. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, neřidte, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. JAK SE IMPRIDA HCT UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem. To Vám pomůže dosáhnout nejlepších výsledků a menšího rizika nežádoucích účinků.

Obvyklá dávka přípravku Imprida HCT je **jedna tableta** denně.

- Vhodné je užívat tabletu vždy ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.
- Tabletou polykejte celou a zapíjejte vodou.
- Impridu HCT můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Neužívejte Impridu HCT s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou.
-

V závislosti na tom, jak bude léčba ve Vašem případě probíhat, Vám může lékař dávku zvýšit nebo snížit.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imprida HCT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet Impridy HCT, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Může se stát, že budete potřebovat lékařskou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Impridu HCT

Pokud zapomenete užít dávku tohoto léku, užijte ji hned, jak si vzpomenete, a další dávku užijte v normální čas. Pokud se již skoro blíží čas na další dávku, měl(a) byste jen užít tuto další dávku v normální čas. **Nezdvojujte následující dávku** (dvě tablety naráz), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Impridu HCT

Ukončení léčby přípravkem Imprida HCT může způsobit zhoršení Vaší nemoci. Neukončujte užívání léku, pokud Vám to Váš lékař nedoporučí.

Užívejte tento lék pravidelně, i když se cítíte v pořádku

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepocítí žádné příznaky či problémy. Mnoho z nich se cítí normálně. Je velmi důležité užívat tento lék přesně tak, jak Vám doporučil Váš lékař, abyste dosáhl(a) co nejlepších výsledků a aby se snížilo riziko nežádoucích účinků. Dodržujte kontroly u lékaře, i když se cítíte dobře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Imprida HCT nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytovat v určitých četnostech, které jsou definovány takto:

velmi časté: postihují více než 1 pacienta z 10

časté: postihují 1 až 10 pacientů ze 100

méně časté: postihují 1 až 10 pacientů z 1 000

vzácné: postihují 1 až 10 pacientů z 10 000

velmi vzácné: postihují méně než 1 pacienta z 10 000

není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují neodkladný lékařský zásah:

Navštivte svého lékaře okamžitě, pokud se u Vás objeví jakékoli následující příznaky:

Časté

- závratě
- nízký krevní tlak (pocit slabosti, točení hlavy, náhlá ztráta vědomí)

Méně časté

- závažně snížená tvorba moči (snížená funkce ledvin)

Vzácné

- samovolné krvácení
- nepravidelný tep
- onemocnění jater

Velmi vzácné

- alergické reakce s příznaky, jako je vyrážka, svědění
- angioedém: otok obličeje, rtů či jazyka, potíže s dechem
- drtivá/svíravá bolest na prsou, která se zhoršuje nebo neustává
- slabost, modřiny, horečka a časté infekce
- ztuhlost

Další možné nežádoucí účinky přípravku Imprida HCT:

Časté

- nepříjemné pocity v žaludku po jídle
- únava
- otoky
- nízká krevní hladina draslíku
- bolest hlavy
- časté močení

Méně časté

- rychlé tlučení srdce
- pocit točení
- poruchy zraku
- nepříjemné pocity v žaludku
- bolest na hrudi
- zvýšení krevní hladiny močoviny, kreatininu a kyseliny močové
- vysoké hladiny vápníku, tuků či sodíku v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi
- zápach dechu
- průjem
- sucho v ústech
- nevolnost
- zvracení
- bolesti břicha
- zvýšení hmotnosti
- ztráta chuti k jídlu
- porucha vnímání chuti
- bolesti zad
- otoky kloubů
- křeče, slabost či bolest svalů
- bolest končetin
- neschopnost normálně stát či chodit
- slabost
- abnormální koordinace
- závratě při postavení či při cvičení
- nedostatek energie
- poruchy spánku
- mravenčení či pocit znecitlivění
- neuropatie
- ospalost
- náhlé přechodné ztráty vědomí
- nízký krevní tlak při postavení
- impotence
- kašel
- nedostatek dechu
- podráždění v hrdle

- nadměrné pocení
- svědění
- otok, zarudnutí a bolest podél žíly
- zčervenání kůže
- třes

Není známo

- změny v krevních testech funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi, nízká hladina červených krvinek

Nežádoucí účinky popisované u samostatného amlodipinu nebo valsartanu nebo hydrochlorothiazidu, ale nepopisované u přípravku Imprida HCT nebo pozorované s vyšší četností:

Amlodipin

Časté

- palpitace
- bolest břicha
- nevolnost
- ospalost
- návaly horka

Méně časté

- zvonění v uších
- změna pravidelnosti vyprazdňování
- bolest
- pokles hmotnosti
- bolest kloubů
- třes
- změny nálady
- poruchy močení
- noční močení
- zvětšení prsou u mužů
- výtok z nosu
- ztráta vlasů
- kožní projevy
- fialové kožní skvrny
- vyrážka
- zbarvení kůže

Velmi vzácné

- nízký počet bílých krvinek a krevních destiček
- nepravidelnost srdeční aktivity
- infarkt
- zánět výstelky žaludku nebo slinivky břišní, zbytnění dásní, abnormální jaterní testy
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem nebo tmavě zbarvenou močí
- alergické reakce včetně otoku hlouběji pod kůží a potíží s dechem
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená tuhost svalů
- kožní reakce se zarudnutím a loupáním, puchýři na rtech, očích či v ústech
- svědivá vyrážka
- zánět krevních cév

Není známo

- tuhé končetiny a třes rukou

Valsartan

Není známo

- abnormální počet červených krvinek
- nízký počet určitých typů bílých krvinek a krevních destiček
- zvýšení hladiny draslíku v krvi
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi
- abnormální jaterní funkční testy
- alergické reakce včetně otoku hlouběji pod kůží a potíží s dechem
- bolest svalů
- výrazně snížený výdej moči
- svědění
- vyrážka
- zánět krevních cév

Hydrochlorothiazid

Velmi časté

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladiny tuků v krvi

Časté

- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při postavení se
- snížená chuť k jídlu
- nevolnost a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci

Vzácné

- nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- cukr v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení metabolického stavu diabetiků
- pocity smutku (deprese)
- nepravidelnost srdečního rytmu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem nebo tmavě zbarvenou močí (hemolytická anemie)
- zvýšená citlivost kůže ke slunci
- fialové kožní skvrny
- poruchy ledvin

Velmi vzácné

- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anemie, abnormální rozpad červených krvinek buď v krevních cévách nebo jinde v těle)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochloremická alkalóza)
- závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň, plicní edém, pneumonie)
- vyrážka na obličeji, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematodes)
- zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza)

Není známo

- slabost, modřiny a časté infekce (aplastická anemie)
- snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- dušnost
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- svalové křeče
- horečka (pyrexie)

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK IMPRIDU HCT UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Imprida HCT nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru (po Použitelné do/EXP). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Neužívejte přípravek Imprida HCT, pokud si všimnete poškození obalu nebo známek manipulace s ním.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Imprida HCT obsahuje

- Léčivými látkami přípravku Imprida HCT jsou amlodipin (ve formě amlodipin-besylátu), valsartan a hydrochlorothiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besylátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu. Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza; krospovidon; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; hypromelosa; makrogol 4000; mastek; oxid titaničitý (E171); žlutý oxid železitý (E172); červený oxid železitý (E172).

Jak Imprida HCT vypadá a co obsahuje toto balení

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg potahované tablety jsou světle žluté oválné tablety s „NVR“ na straně jedné a „VDL“ na straně druhé.

Přípravek Imprida HCT je dostupný v baleních obsahujících 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet, ve vícečetných baleních obsahujících 280 tablet (složených ze 4 balení po 70 tabletách nebo z 20 balení po 14 tabletách) a nemocničních baleních obsahujících 56, 98 nebo 280 v jednotlivých blistrech. Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Тел.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Imprida HCT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Impridu HCT užívat
3. Jak se Imprida HCT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Impridu HCT uchovávat
6. Další informace

1. CO JE IMPRIDA HCT A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Imprida HCT tablety obsahují tři látky nazývané amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravit vysoký krevní tlak.

- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin brání přestupu vápníku do stěny krevních cév a tím brání zúžení cév.
- Valsartan patří do skupiny látek nazývaných antagonisté receptoru pro angiotensin II. Angiotensin II je produkován v lidském těle a působí zúžení krevních cév, a tím zvyšuje krevní tlak. Valsartan blokuje účinek angiotensinu II.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny látek známých jako thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje výdej moči, čímž též snižuje krevní tlak.

To znamená, že všechny tři látky způsobují uvolnění krevních cév a pokles krevního tlaku.

Přípravek Imprida HCT se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, kteří již užívají amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid a kteří mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři látky.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IMPRIDU HCT UŽÍVAT

Neužívejte Impridu HCT

- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Imprida HCT v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na léčivé látky amlodipin, valsartan, hydrochlorothiazid, léky odvozené od sulfonamidů (léky užívané v léčbě hrudních či močových infekcí), nebo na kteroukoli další složku přípravku Imprida HCT (viz bod 6, „Co Imprida HCT obsahuje“).
Pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický/á, neužívejte Impridu HCT a poraďte se se svým lékařem.
- jestliže máte onemocnění jater, zničené žlučovody v játrech (biliární cirhóza), vedoucí k zadržování žluči v játrech (cholestáza).

- jestliže trpíte **závažným** onemocněním ledvin nebo jste léčeni dialýzou.
- pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku či sodíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká navzdory léčbě.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).

Pokud se Vás některý z výše uvedených bodů týká, neužívejte Impridu HCT a řekněte to svému lékaři.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Imprida HCT je zapotřebí

- jestliže máte nízkou krevní hladinu draslíku či hořčíku (s nebo bez příznaků jako je svalová slabost, svalové křeče, abnormální srdeční rytmus).
- jestliže máte nízkou krevní hladinu sodíku (s nebo bez příznaků jako je únava, zmatenost, svalové záškuby, křeče).
- jestliže máte vysokou krevní hladinu vápníku (s nebo bez příznaků jako je nevolnost, zvracení, zácpa, bolest břicha, časté močení, žízeň, svalová slabost a záškuby).
- jestliže užíváte léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhradu soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin. Může být potřeba, aby Vám lékař pravidelně kontroloval krevní hladinu draslíku.
- jestliže máte problémy s ledvinami, jste po transplantaci ledvin nebo jste byl(a) informován/a, že máte zúžené ledvinné tepny.
- jestliže máte jaterní potíže.
- jestliže máte nebo jste měl(a) srdeční selhání a ischemickou chorobu srdeční, především pokud užíváte maximální dávku přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- jestliže Vám lékař řekl, že máte zúžení srdeční chlopně (nazývané aortální nebo mitrální stenóza) nebo že je Vaše srdeční svalovina abnormálně zesílená (nazýváno obstrukční hypertrofická kardiomyopatie).
- jestliže trpíte aldosteronismem. To je choroba, při které tvoří nadledviny příliš mnoho hormonu zvaného aldosteron. Pokud máte toto onemocnění, použití přípravku Imprida HCT se nedoporučuje.
- jestliže trpíte chorobou zvanou systémový lupus erytematodes (též zvaný jen „lupus“ nebo „SLE“).
- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte vysoké krevní hladiny cholesterolu či triglyceridů.
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na jiné léky na krevní tlak či diuretika (léky někdy označované jako „léky na odvodnění“), především pokud trpíte na astma a alergie.
- jestliže trpíte nevolností (zvracení nebo průjem).
- jestliže se u Vás objeví závratě a/nebo omdlávání během léčby přípravkem Imprida HCT, informujte co nejdříve svého lékaře.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Imprida HCT. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených bodů týká, řekněte to lékaři.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Imprida HCT se nedoporučuje v časném těhotenství a Imprida HCT nesmí být podávána, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používána v tomto období (viz bod „Těhotenství a kojení“).

Podávání přípravku Imprida HCT dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje.

Přípravek Imprida HCT a starší lidé (65 let a více)

Přípravek Imprida HCT může být užíván pacienty staršími 65 let a více ve stejných dávkách jako u ostatních dospělých a stejným způsobem, jakým dříve užívali tři léčivé látky amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Starší pacienti, zvláště pokud užívají maximální dávku přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), by měli mít pravidelně kontrolován krevní tlak.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Váš lékař může potřebovat změnit dávkování nebo provést jiná opatření. V některých případech musíte přestat užívat jeden z těchto léků. To je obzvláště důležité, jestliže užíváte kterýkoli z léků uvedených níže:

Neužívejte společně:

- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese);
- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.

Opatrnost je třeba u:

- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony);
- amantadin (léčba Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění);
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii);
- antiepileptika a léky stabilizující náladu používané v léčbě epilepsie a bipolární poruchy (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- cholestyramin, kolestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi);
- simvastatin (léčivý přípravek užívaný k léčbě vysokého cholesterolu);
- cyklosporin (lék používaný u transplantací k prevenci odmítnutí orgánu a u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy či atopické dermatitidy);
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosfamid;
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch);
- verapamil, diltiazem (léčivé přípravky na srdce);
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody);
- léky pro léčbu diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzuliny);
- léky pro léčbu dny, jako je allopurinol;
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi (beta blokátory, diazoxid);
- léky, které mohou vyvolat „torsades de pointes“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika;
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, amfotericin nebo penicilin G;
- léky pro zvýšení krevního tlaku jako je adrenalin nebo noradrenalin;
- léčivé přípravky používané proti HIV/AIDS (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- léčivé přípravky na léčbu plísňových infekcí (např. ketokonazol, itraconazol);
- léky pro léčbu jícnových vředů a zánětu (karbenoxolon);

- léky užívané k úlevě od bolesti či zánětu, především nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory);
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací);
- nitroglycerin a jiné nitráty nebo látky nazývané „vasodilatátory“;
- jiné léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu;
- rifampicin (používá se například k léčbě tuberkulózy);
- třezalka;
- dantrolen (infuze pro těžké abnormality tělesné teploty);
- vitamin D a soli vápníku.

Před požíváním alkoholu se poraďte se svým lékařem. Alkohol může způsobit, že Váš krevní tlak klesne příliš nízkou, a/nebo zvýšit pravděpodobnost vzniku závratí či omdlení.

Užívání přípravku Imprida HCT s jídlem a pitím

Impridu HCT můžete užívat s jídlem i bez jídla. Pacienti užívající přípravek Imprida HCT by se měli vyvarovat konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy. A to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva může vést ke zvýšení krevní hladiny léčivé látky amlodipinu, což může způsobit nepředvídatelné zvýšení účinku přípravku Imprida HCT na snižování krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte **sdělit svému lékaři**, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí ukončit užívání přípravku Imprida HCT před otěhotněním nebo co nejdříve poté, kdy zjistíte, že jste těhotná, a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Imprida HCT. Podávání přípravku Imprida HCT se v časném těhotenství nedoporučuje a Imprida HCT nesmí být podávána, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používána po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Imprida HCT není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, zejména pokud je Vaše dítě novorozené nebo předčasně narozené.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Stejně jako mnoho jiných léků používaných k léčbě vysokého tlaku, tento přípravek Vám může způsobit závrať. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, neřidte, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. JAK SE IMPRIDA HCT UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem. To Vám pomůže dosáhnout nejlepších výsledků a menšího rizika nežádoucích účinků.

Obvyklá dávka přípravku Imprida HCT je **jedna tableta** denně.

- Vhodné je užívat tabletu vždy ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.
- Tabletou polykejte celou a zapíjejte vodou.
- Impridu HCT můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Neužívejte Impridu HCT s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou.

V závislosti na tom, jak bude léčba ve Vašem případě probíhat, Vám může lékař dávku zvýšit nebo snížit.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imprida HCT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet Impridy HCT, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Může se stát, že budete potřebovat lékařskou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Impridu HCT

Pokud zapomenete užít dávku tohoto léku, užijte ji hned, jak si vzpomenete, a další dávku užijte v normální čas. Pokud se již skoro blíží čas na další dávku, měl(a) byste jen užít tuto další dávku v normální čas. **Nezdvojujte následující dávku** (dvě tablety naráz), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Impridu HCT

Ukončení léčby přípravkem Imprida HCT může způsobit zhoršení Vaší nemoci. Neukončujte užívání léku, pokud Vám to Váš lékař nedoporučí.

Užívejte tento lék pravidelně, i když se cítíte v pořádku

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepocítí žádné příznaky či problémy. Mnoho z nich se cítí normálně. Je velmi důležité užívat tento lék přesně tak, jak Vám doporučil Váš lékař, abyste dosáhl(a) co nejlepších výsledků a aby se snížilo riziko nežádoucích účinků. Dodržujte kontroly u lékaře, i když se cítíte dobře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Imprida HCT nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytovat v určitých četnostech, které jsou definovány takto:

velmi časté: postihují více než 1 pacienta z 10

časté: postihují 1 až 10 pacientů ze 100

méně časté: postihují 1 až 10 pacientů z 1 000

vzácné: postihují 1 až 10 pacientů z 10 000

velmi vzácné: postihují méně než 1 pacienta z 10 000

není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují neodkladný lékařský zásah:

Navštivte svého lékaře okamžitě, pokud se u Vás objeví jakékoli následující příznaky:

Časté

- závratě
- nízký krevní tlak (pocit slabosti, točení hlavy, náhlá ztráta vědomí)

Méně časté

- závažně snížená tvorba moči (snížená funkce ledvin)

Vzácné

- samovolné krvácení
- nepravidelný tep
- onemocnění jater

Velmi vzácné

- alergické reakce s příznaky, jako je vyrážka, svědění
- angioedém: otok obličeje, rtů či jazyka, potíže s dechem
- drtivá/svíravá bolest na prsou, která se zhoršuje nebo neustává
- slabost, modřiny, horečka a časté infekce
- ztuhlost

Další možné nežádoucí účinky přípravku Imprida HCT:

Časté

- nepříjemné pocity v žaludku po jídle
- únava
- otoky
- nízká krevní hladina draslíku
- bolest hlavy
- časté močení

Méně časté

- rychlé tlučení srdce
- pocit točení
- poruchy zraku
- nepříjemné pocity v žaludku
- bolest na hrudi
- zvýšení krevní hladiny močoviny, kreatininu a kyseliny močové
- vysoké hladiny vápníku, tuků či sodíku v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi
- zápach dechu
- průjem
- sucho v ústech
- nevolnost
- zvracení
- bolesti břicha
- zvýšení hmotnosti
- ztráta chuti k jídlu
- porucha vnímání chuti
- bolesti zad
- otoky kloubů
- křeče, slabost či bolest svalů
- bolest končetin
- neschopnost normálně stát či chodit
- slabost
- abnormální koordinace
- závratě při postavení či při cvičení
- nedostatek energie
- poruchy spánku
- mravenčení či pocit znecitlivění
- neuropatie
- ospalost
- náhlé přechodné ztráty vědomí
- nízký krevní tlak při postavení
- impotence
- kašel
- nedostatek dechu
- podráždění v hrdle

- nadměrné pocení
- svědění
- otok, zarudnutí a bolest podél žíly
- zčervenání kůže
- třes

Není známo

- změny v krevních testech funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi, nízká hladina červených krvinek

Nežádoucí účinky popisované u samostatného amlodipinu nebo valsartanu nebo hydrochlorothiazidu, ale nepopisované u přípravku Imprida HCT nebo pozorované s vyšší četností:

Amlodipin

Časté

- palpitace
- bolest břicha
- nevolnost
- ospalost
- návaly horka

Méně časté

- zvonění v uších
- změna pravidelnosti vyprazdňování
- bolest
- pokles hmotnosti
- bolest kloubů
- třes
- změny nálady
- poruchy močení
- noční močení
- zvětšení prsou u mužů
- výtok z nosu
- ztráta vlasů
- kožní projevy
- fialové kožní skvrny
- vyrážka
- zbarvení kůže

Velmi vzácné

- nízký počet bílých krvinek a krevních destiček
- nepravidelnost srdeční aktivity
- infarkt
- zánět výstelky žaludku nebo slinivky břišní, zbytnění dásní, abnormální jaterní testy
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem nebo tmavě zbarvenou močí
- alergické reakce včetně otoku hlouběji pod kůží a potíží s dechem
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená tuhost svalů
- kožní reakce se zarudnutím a loupáním, puchýři na rtech, očích či v ústech
- svědivá vyrážka
- zánět krevních cév

Není známo

- tuhé končetiny a třes rukou

Valsartan

Není známo

- abnormální počet červených krvinek
- nízký počet určitých typů bílých krvinek a krevních destiček
- zvýšení hladiny draslíku v krvi
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi
- abnormální jaterní funkční testy
- alergické reakce včetně otoku hlouběji pod kůží a potíží s dechem
- bolest svalů
- výrazně snížený výdej moči
- svědění
- vyrážka
- zánět krevních cév

Hydrochlorothiazid

Velmi časté

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladiny tuků v krvi

Časté

- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při postavení se
- snížená chuť k jídlu
- nevolnost a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci

Vzácné

- nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- cukr v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení metabolického stavu diabetiků
- pocity smutku (deprese)
- nepravidelnost srdečního rytmu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem nebo tmavě zbarvenou močí (hemolytická anemie)
- zvýšená citlivost kůže ke slunci
- fialové kožní skvrny
- poruchy ledvin

Velmi vzácné

- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anemie, abnormální rozpad červených krvinek buď v krevních cévách nebo jinde v těle)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochloremická alkalóza)
- závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň, plicní edém, pneumonie)
- vyrážka na obličeji, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematodes)
- zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza)

Není známo

- slabost, modřiny a časté infekce (aplastická anemie)
- snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- dušnost
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- svalové křeče
- horečka (pyrexie)

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK IMPRIDU HCT UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Imprida HCT nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru (po Použitelné do/EXP). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Neužívejte přípravek Imprida HCT, pokud si všimnete poškození obalu nebo známek manipulace s ním.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Imprida HCT obsahuje

- Léčivými látkami přípravku Imprida HCT jsou amlodipin (ve formě amlodipin-besylátu), valsartan a hydrochlorothiazid.
- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besylátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu. Pomocnými látkami jsou mikrokryсталická celulóza; krosповidon; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; hypromelosa; makrogol 4000; mastek; žlutý oxid železitý (E172).

Jak Imprida HCT vypadá a co obsahuje toto balení

- Imprida HCT 5 mg/160 mg/25 mg potahované tablety jsou žluté oválné tablety s „NVR“ na straně jedné a „VEL“ na straně druhé.

Přípravek Imprida HCT je dostupný v baleních obsahujících 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet, ve vícečetných baleních obsahujících 280 tablet (složených ze 4 balení po 70 tabletách nebo z 20 balení po 14 tabletách) a nemocničních baleních obsahujících 56, 98 nebo 280 v jednotlivých blistrech. Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Imprida HCT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Impridu HCT užívat
3. Jak se Imprida HCT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Impridu HCT uchovávat
6. Další informace

1. CO JE IMPRIDA HCT A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Imprida HCT tablety obsahují tři látky nazývané amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravit vysoký krevní tlak.

- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin brání přestupu vápníku do stěny krevních cév a tím brání zúžení cév.
- Valsartan patří do skupiny látek nazývaných antagonisté receptoru pro angiotensin II. Angiotensin II je produkován v lidském těle a působí zúžení krevních cév, a tím zvyšuje krevní tlak. Valsartan blokuje účinek angiotensinu II.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny látek známých jako thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje výdej moči, čímž též snižuje krevní tlak.

To znamená, že všechny tři látky způsobují uvolnění krevních cév a pokles krevního tlaku.

Přípravek Imprida HCT se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, kteří již užívají amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid a kteří mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři látky.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IMPRIDU HCT UŽÍVAT

Neužívejte Impridu HCT

- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Imprida HCT v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na léčivé látky amlodipin, valsartan, hydrochlorothiazid, léky odvozené od sulfonamidů (léky užívané v léčbě hrudních či močových infekcí), nebo na kteroukoli další složku přípravku Imprida HCT (viz bod 6, „Co Imprida HCT obsahuje“).
Pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický/á, neužívejte Impridu HCT a poraďte se se svým lékařem.
- jestliže máte onemocnění jater, zničené žlučovody v játrech (biliární cirhóza), vedoucí k zadržování žluči v játrech (cholestáza).

- jestliže trpíte **závažným** onemocněním ledvin nebo jste léčeni dialýzou.
- pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku či sodíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká navzdory léčbě.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).

Pokud se Vás některý z výše uvedených bodů týká, neužívejte Impridu HCT a řekněte to svému lékaři.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Imprida HCT je zapotřebí

- jestliže máte nízkou krevní hladinu draslíku či hořčíku (s nebo bez příznaků jako je svalová slabost, svalové křeče, abnormální srdeční rytmus).
- jestliže máte nízkou krevní hladinu sodíku (s nebo bez příznaků jako je únava, zmatenost, svalové záškuby, křeče).
- jestliže máte vysokou krevní hladinu vápníku (s nebo bez příznaků jako je nevolnost, zvracení, zácpa, bolest břicha, časté močení, žízeň, svalová slabost a záškuby).
- jestliže užíváte léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhradu soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin. Může být potřeba, aby Vám lékař pravidelně kontroloval krevní hladinu draslíku.
- jestliže máte problémy s ledvinami, jste po transplantaci ledvin nebo jste byl(a) informován/a, že máte zúžené ledvinné tepny.
- jestliže máte jaterní potíže.
- jestliže máte nebo jste měl(a) srdeční selhání a ischemickou chorobu srdeční, především pokud užíváte maximální dávku přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- jestliže Vám lékař řekl, že máte zúžení srdeční chlopně (nazývané aortální nebo mitrální stenóza) nebo že je Vaše srdeční svalovina abnormálně zesílená (nazýváno obstrukční hypertrofická kardiomyopatie).
- jestliže trpíte aldosteronismem. To je choroba, při které tvoří nadledviny příliš mnoho hormonu zvaného aldosteron. Pokud máte toto onemocnění, použití přípravku Imprida HCT se nedoporučuje.
- jestliže trpíte chorobou zvanou systémový lupus erytematodes (též zvaný jen „lupus“ nebo „SLE“).
- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte vysoké krevní hladiny cholesterolu či triglyceridů.
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na jiné léky na krevní tlak či diuretika (léky někdy označované jako „léky na odvodnění“), především pokud trpíte na astma a alergie.
- jestliže trpíte nevolností (zvracení nebo průjem).
- jestliže se u Vás objeví závratě a/nebo omdlávání během léčby přípravkem Imprida HCT, informujte co nejdříve svého lékaře.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Imprida HCT. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených bodů týká, řekněte to lékaři.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Imprida HCT se nedoporučuje v časném těhotenství a Imprida HCT nesmí být podávána, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používána v tomto období (viz bod „Těhotenství a kojení“).

Podávání přípravku Imprida HCT dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje.

Přípravek Imprida HCT a starší lidé (65 let a více)

Přípravek Imprida HCT může být užíván pacienty staršími 65 let a více ve stejných dávkách jako u ostatních dospělých a stejným způsobem, jakým dříve užívali tři léčivé látky amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Starší pacienti, zvláště pokud užívají maximální dávku přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), by měli mít pravidelně kontrolován krevní tlak.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Váš lékař může potřebovat změnit dávkování nebo provést jiná opatření. V některých případech musíte přestat užívat jeden z těchto léků. To je obzvláště důležité, jestliže užíváte kterýkoli z léků uvedených níže:

Neužívejte společně:

- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese);
- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.

Opatrnost je třeba u:

- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony);
- amantadin (léčba Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění);
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii);
- antiepileptika a léky stabilizující náladu používané v léčbě epilepsie a bipolární poruchy (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- cholestyramin, kolestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi);
- simvastatin (léčivý přípravek užívaný k léčbě vysokého cholesterolu);
- cyklosporin (lék používaný u transplantací k prevenci odmítnutí orgánu a u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy či atopické dermatitidy);
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosfamid;
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch);
- verapamil, diltiazem (léčivé přípravky na srdce);
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody);
- léky pro léčbu diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzuliny);
- léky pro léčbu dny, jako je allopurinol;
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi (beta blokátory, diazoxid);
- léky, které mohou vyvolat „torsades de pointes“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika;
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, amfotericin nebo penicilin G;
- léky pro zvýšení krevního tlaku jako je adrenalin nebo noradrenalin;
- léčivé přípravky používané proti HIV/AIDS (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir),
- léčivé přípravky na léčbu plísňových infekcí (např. ketokonazol, itraconazol);
- léky pro léčbu jícnových vředů a zánětu (karbenoxolon);

- léky užívané k úlevě od bolesti či zánětu, především nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory);
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací);
- nitroglycerin a jiné nitráty nebo látky nazývané „vasodilatátory“;
- jiné léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu;
- rifampicin (používá se například k léčbě tuberkulózy);
- třezalka;
- dantrolen (infuze pro těžké abnormality tělesné teploty);
- vitamin D a soli vápníku.

Před požíváním alkoholu se poraďte se svým lékařem. Alkohol může způsobit, že Váš krevní tlak klesne příliš nízkou, a/nebo zvýšit pravděpodobnost vzniku závratí či omdlení.

Užívání přípravku Imprida HCT s jídlem a pitím

Impridu HCT můžete užívat s jídlem i bez jídla. Pacienti užívající přípravek Imprida HCT by se měli vyvarovat konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy. A to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva může vést ke zvýšení krevní hladiny léčivé látky amlodipinu, což může způsobit nepředvídatelné zvýšení účinku přípravku Imprida HCT na snižování krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte **sdělit svému lékaři**, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí ukončit užívání přípravku Imprida HCT před otěhotněním nebo co nejdříve poté, kdy zjistíte, že jste těhotná, a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Imprida HCT. Podávání přípravku Imprida HCT se v časném těhotenství nedoporučuje a Imprida HCT nesmí být podávána, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používána po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Imprida HCT není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, zejména pokud je Vaše dítě novorozené nebo předčasně narozené.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Stejně jako mnoho jiných léků používaných k léčbě vysokého tlaku, tento přípravek Vám může způsobit závrať. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, neřidte, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. JAK SE IMPRIDA HCT UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem. To Vám pomůže dosáhnout nejlepších výsledků a menšího rizika nežádoucích účinků.

Obvyklá dávka přípravku Imprida HCT je **jedna tableta** denně.

- Vhodné je užívat tabletu vždy ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.
- Tabletou polykejte celou a zapíjejte vodou.
- Impridu HCT můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Neužívejte Impridu HCT s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou.

V závislosti na tom, jak bude léčba ve Vašem případě probíhat, Vám může lékař dávku zvýšit nebo snížit.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imprida HCT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet Imprida HCT, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Může se stát, že budete potřebovat lékařskou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Impridu HCT

Pokud zapomenete užít dávku tohoto léku, užijte ji hned, jak si vzpomenete, a další dávku užijte v normální čas. Pokud se již skoro blíží čas na další dávku, měl(a) byste jen užít tuto další dávku v normální čas. **Nezdvojujte následující dávku** (dvě tablety naráz), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Impridu HCT

Ukončení léčby přípravkem Imprida HCT může způsobit zhoršení Vaší nemoci. Neukončujte užívání léku, pokud Vám to Váš lékař nedoporučí.

Užívejte tento lék pravidelně, i když se cítíte v pořádku

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepocítí žádné příznaky či problémy. Mnoho z nich se cítí normálně. Je velmi důležité užívat tento lék přesně tak, jak Vám doporučil Váš lékař, abyste dosáhl(a) co nejlepších výsledků a aby se snížilo riziko nežádoucích účinků. Dodržujte kontroly u lékaře, i když se cítíte dobře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Imprida HCT nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytovat v určitých četnostech, které jsou definovány takto:

velmi časté: postihují více než 1 pacienta z 10

časté: postihují 1 až 10 pacientů ze 100

méně časté: postihují 1 až 10 pacientů z 1 000

vzácné: postihují 1 až 10 pacientů z 10 000

velmi vzácné: postihují méně než 1 pacienta z 10 000

není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují neodkladný lékařský zásah:

Navštivte svého lékaře okamžitě, pokud se u Vás objeví jakékoli následující příznaky:

Časté

- závratě
- nízký krevní tlak (pocit slabosti, točení hlavy, náhlá ztráta vědomí)

Méně časté

- závažně snížená tvorba moči (snížená funkce ledvin)

Vzácné

- samovolné krvácení
- nepravidelný tep
- onemocnění jater

Velmi vzácné

- alergické reakce s příznaky, jako je vyrážka, svědění
- angioedém: otok obličeje, rtů či jazyka, potíže s dechem
- drtivá/svíravá bolest na prsou, která se zhoršuje nebo neustává
- slabost, modřiny, horečka a časté infekce
- ztuhlost

Další možné nežádoucí účinky přípravku Imprida HCT:

Časté

- nepříjemné pocity v žaludku po jídle
- únava
- otoky
- nízká krevní hladina draslíku
- bolest hlavy
- časté močení

Méně časté

- rychlé tlučení srdce
- pocit točení
- poruchy zraku
- nepříjemné pocity v žaludku
- bolest na hrudi
- zvýšení krevní hladiny močoviny, kreatininu a kyseliny močové
- vysoké hladiny vápníku, tuků či sodíku v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi
- zápach dechu
- průjem
- sucho v ústech
- nevolnost
- zvracení
- bolesti břicha
- zvýšení hmotnosti
- ztráta chuti k jídlu
- porucha vnímání chuti
- bolesti zad
- otoky kloubů
- křeče, slabost či bolest svalů
- bolest končetin
- neschopnost normálně stát či chodit
- slabost
- abnormální koordinace
- závratě při postavení či při cvičení
- nedostatek energie
- poruchy spánku
- mravenčení či pocit znecitlivění
- neuropatie
- ospalost
- náhlé přechodné ztráty vědomí
- nízký krevní tlak při postavení
- impotence
- kašel
- nedostatek dechu
- podráždění v hrdle

- nadměrné pocení
- svědění
- otok, zarudnutí a bolest podél žíly
- zčervenání kůže
- třes

Není známo

- změny v krevních testech funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi, nízká hladina červených krvinek

Nežádoucí účinky popisované u samostatného amlodipinu nebo valsartanu nebo hydrochlorothiazidu, ale nepopisované u přípravku Imprida HCT nebo pozorované s vyšší četností:

Amlodipin

Časté

- palpitace
- bolest břicha
- nevolnost
- ospalost
- návaly horka

Méně časté

- zvonění v uších
- změna pravidelnosti vyprazdňování
- bolest
- pokles hmotnosti
- bolest kloubů
- třes
- změny nálady
- poruchy močení
- noční močení
- zvětšení prsou u mužů
- výtok z nosu
- ztráta vlasů
- kožní projevy
- fialové kožní skvrny
- vyrážka
- zbarvení kůže

Velmi vzácné

- nízký počet bílých krvinek a krevních destiček
- nepravidelnost srdeční aktivity
- infarkt
- zánět výstelky žaludku nebo slinivky břišní, zbytnění dásní, abnormální jaterní testy
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem nebo tmavě zbarvenou močí
- alergické reakce včetně otoku hlouběji pod kůží a potíží s dechem
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená tuhost svalů
- kožní reakce se zarudnutím a loupáním, puchýři na rtech, očích či v ústech
- svědivá vyrážka
- zánět krevních cév

Není známo

- tuhé končetiny a třes rukou

Valsartan

Není známo

- abnormální počet červených krvinek
- nízký počet určitých typů bílých krvinek a krevních destiček
- zvýšení hladiny draslíku v krvi
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi
- abnormální jaterní funkční testy
- alergické reakce včetně otoku hlouběji pod kůží a potíží s dechem
- bolest svalů
- výrazně snížený výdej moči
- svědění
- vyrážka
- zánět krevních cév

Hydrochlorothiazid

Velmi časté

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladiny tuků v krvi

Časté

- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při postavení se
- snížená chuť k jídlu
- nevolnost a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci

Vzácné

- nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- cukr v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení metabolického stavu diabetiků
- pocity smutku (deprese)
- nepravidelnost srdečního rytmu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem nebo tmavě zbarvenou močí (hemolytická anemie)
- zvýšená citlivost kůže ke slunci
- fialové kožní skvrny
- poruchy ledvin

Velmi vzácné

- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anemie, abnormální rozpad červených krvinek buď v krevních cévách nebo jinde v těle)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochloremická alkalóza)
- závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň, plicní edém, pneumonie)
- vyrážka na obličeji, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematodes)
- zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza)

Není známo

- slabost, modřiny a časté infekce (aplastická anemie)
- snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- dušnost
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- svalové křeče
- horečka (pyrexie)

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK IMPRIDU HCT UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Imprida HCT nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru (po Použitelné do/EXP). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Neužívejte přípravek Imprida HCT, pokud si všimnete poškození obalu nebo známek manipulace s ním.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Imprida HCT obsahuje

- Léčivými látkami přípravku Imprida HCT jsou amlodipin (ve formě amlodipin-besylátu), valsartan a hydrochlorothiazid.
- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besylátu), 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu. Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza; krospovidon; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; hypromelosa; makrogol 4000; mastek; žlutý oxid železitý (E172).

Jak Imprida HCT vypadá a co obsahuje toto balení

- Imprida HCT 10 mg/160 mg/25 mg potahované tablety jsou hnědožluté oválné tablety s „NVR“ na straně jedné a „VHL“ na straně druhé.

Přípravek Imprida HCT je dostupný v baleních obsahujících 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet, ve vícečetných baleních obsahujících 280 tablet (složených ze 4 balení po 70 tabletách nebo z 20 balení po 14 tabletách) a nemocničních baleních obsahujících 56, 98 nebo 280 v jednotlivých blistrech. Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Imprida HCT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Impridu HCT užívat
3. Jak se Imprida HCT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Impridu HCT uchovávat
6. Další informace

1. CO JE IMPRIDA HCT A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Imprida HCT tablety obsahují tři látky nazývané amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Všechny tyto látky pomáhají upravit vysoký krevní tlak.

- Amlodipin patří do skupiny látek nazývaných „blokátory vápníkových kanálů“. Amlodipin brání přestupu vápníku do stěny krevních cév a tím brání zúžení cév.
- Valsartan patří do skupiny látek nazývaných antagonisté receptoru pro angiotensin II. Angiotensin II je produkován v lidském těle a působí zúžení krevních cév, a tím zvyšuje krevní tlak. Valsartan blokuje účinek angiotensinu II.
- Hydrochlorothiazid patří do skupiny látek známých jako thiazidová diuretika. Hydrochlorothiazid zvyšuje výdej moči, čímž též snižuje krevní tlak.

To znamená, že všechny tři látky způsobují uvolnění krevních cév a pokles krevního tlaku.

Přípravek Imprida HCT se používá k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých pacientů, kteří již užívají amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid a kteří mohou mít prospěch z užívání jedné tablety obsahující všechny tři látky.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE IMPRIDU HCT UŽÍVAT

Neužívejte Impridu HCT

- pokud jste déle než 3 měsíce těhotná. (Také je lepší neužívat přípravek Imprida HCT v časném těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže jste **alergický/á** (přecitlivělý/á) na léčivé látky amlodipin, valsartan, hydrochlorothiazid, léky odvozené od sulfonamidů (léky užívané v léčbě hrudních či močových infekcí), nebo na kteroukoli další složku přípravku Imprida HCT (viz bod 6, „Co Imprida HCT obsahuje“).
Pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický/á, neužívejte Impridu HCT a poraďte se se svým lékařem.
- jestliže máte onemocnění jater, zničené žlučovody v játrech (biliární cirhóza), vedoucí k zadržování žluči v játrech (cholestáza).

- jestliže trpíte **závažným** onemocněním ledvin nebo jste léčeni dialýzou.
- pokud nejste schopni tvořit moč (anurie).
- jestliže je hladina draslíku či sodíku v krvi příliš nízká navzdory léčbě.
- jestliže je hladina vápníku v krvi příliš vysoká navzdory léčbě.
- jestliže máte dnu (krystaly kyseliny močové v kloubech).

Pokud se Vás některý z výše uvedených bodů týká, neužívejte Impridu HCT a řekněte to svému lékaři.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Imprida HCT je zapotřebí

- jestliže máte nízkou krevní hladinu draslíku či hořčíku (s nebo bez příznaků jako je svalová slabost, svalové křeče, abnormální srdeční rytmus).
- jestliže máte nízkou krevní hladinu sodíku (s nebo bez příznaků jako je únava, zmatenost, svalové záškuby, křeče).
- jestliže máte vysokou krevní hladinu vápníku (s nebo bez příznaků jako je nevolnost, zvracení, zácpa, bolest břicha, časté močení, žízeň, svalová slabost a záškuby).
- jestliže užíváte léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhradu soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin. Může být potřeba, aby Vám lékař pravidelně kontroloval krevní hladinu draslíku.
- jestliže máte problémy s ledvinami, jste po transplantaci ledvin nebo jste byl(a) informován/a, že máte zúžené ledvinné tepny.
- jestliže máte jaterní potíže.
- jestliže máte nebo jste měl(a) srdeční selhání a ischemickou chorobu srdeční, především pokud užíváte maximální dávku přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- jestliže Vám lékař řekl, že máte zúžení srdeční chlopně (nazývané aortální nebo mitrální stenóza) nebo že je Vaše srdeční svalovina abnormálně zesílená (nazýváno obstrukční hypertrofická kardiomyopatie).
- jestliže trpíte aldosteronismem. To je choroba, při které tvoří nadledviny příliš mnoho hormonu zvaného aldosteron. Pokud máte toto onemocnění, použití přípravku Imprida HCT se nedoporučuje.
- jestliže trpíte chorobou zvanou systémový lupus erytematodes (též zvaný jen „lupus“ nebo „SLE“).
- jestliže máte diabetes (vysoká hladina cukru v krvi).
- jestliže máte vysoké krevní hladiny cholesterolu či triglyceridů.
- jestliže míváte po vystavení slunci kožní reakce, jako je například vyrážka.
- jestliže jste měl(a) alergickou reakci na jiné léky na krevní tlak či diuretika (léky někdy označované jako „léky na odvodnění“), především pokud trpíte na astma a alergie.
- jestliže trpíte nevolností (zvracení nebo průjem).
- jestliže se u Vás objeví závratě a/nebo omdlávání během léčby přípravkem Imprida HCT, informujte co nejdříve svého lékaře.
- jestliže se objeví zhoršené vidění či bolest očí. To by mohly být příznaky zvýšení tlaku v oku, ke kterému může dojít po několika hodinách až týdnech užívání přípravku Imprida HCT. Pokud to není léčeno, může to vést až k trvalému poškození zraku.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených bodů týká, řekněte to lékaři.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Imprida HCT se nedoporučuje v časném těhotenství a Imprida HCT nesmí být podávána, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používána v tomto období (viz bod „Těhotenství a kojení“).

Podávání přípravku Imprida HCT dětem a dospívajícím mladším 18 let se nedoporučuje.

Přípravek Imprida HCT a starší lidé (65 let a více)

Přípravek Imprida HCT může být užíván pacienty staršími 65 let a více ve stejných dávkách jako u ostatních dospělých a stejným způsobem, jakým dříve užívali tři léčivé látky amlodipin, valsartan a hydrochlorothiazid. Starší pacienti, zvláště pokud užívají maximální dávku přípravku Imprida HCT (10 mg/320 mg/25 mg), by měli mít pravidelně kontrolován krevní tlak.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Váš lékař může potřebovat změnit dávkování nebo provést jiná opatření. V některých případech musíte přestat užívat jeden z těchto léků. To je obzvláště důležité, jestliže užíváte kterýkoli z léků uvedených níže:

Neužívejte společně:

- lithium (léčivý přípravek užívaný k léčbě některých typů deprese);
- léky či látky zvyšující hladinu draslíku v krvi. To zahrnuje draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.

Opatrnost je třeba u:

- alkohol, prášky na spaní a anestetika (léky umožňující pacientům podstoupit chirurgické a jiné výkony);
- amantadin (léčba Parkinsonovy choroby, též užívaný k léčbě a prevenci některých virových onemocnění);
- anticholinergní látky (léky užívané v řadě stavů, jako jsou gastrointestinální křeče, křeče močového měchýře, astma, nevolnost při cestování, svalové křeče, Parkinsonova choroba a jako pomocná léčba při anestezii);
- antiepileptika a léky stabilizující náladu používané v léčbě epilepsie a bipolární poruchy (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- cholestyramin, kolestipol a další pryskyřice (látky užívané především v léčbě vysokých hladin tuků v krvi);
- simvastatin (léčivý přípravek užívaný k léčbě vysokého cholesterolu);
- cyklosporin (lék používaný u transplantací k prevenci odmítnutí orgánu a u jiných stavů, např. revmatoidní artritidy či atopické dermatitidy);
- cytotoxické léky (užívané v léčbě rakoviny), jako je metotrexát nebo cyklofosamid;
- digoxin nebo další digitalisové glykosidy (léky užívané k léčbě srdečních poruch);
- verapamil, diltiazem (léčivé přípravky na srdce);
- jodové kontrastní látky (přípravky používané pro zobrazovací metody);
- léky pro léčbu diabetu (perorální látky, jako je metformin nebo inzulin);
- léky pro léčbu dny, jako je allopurinol;
- léky, které mohou zvýšit hladinu cukru v krvi (beta blokátory, diazoxid);
- léky, které mohou vyvolat „torsades de pointes“ (nepravidelný srdeční rytmus), jako jsou antiarytmika (léky používané k léčbě srdečních poruch) a některá antipsychotika;
- léky, které mohou snižovat množství sodíku v krvi, jako jsou některá antidepresiva, antipsychotika a léky na léčbu epilepsie.
- léky, které mohou snižovat množství draslíku v krvi, jako jsou některá diuretika (léky na odvodnění), kortikoidy, laxativa, amfotericin nebo penicilin G;
- léky pro zvýšení krevního tlaku jako je adrenalin nebo noradrenalin;
- léčivé přípravky používané proti HIV/AIDS (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir),
- léčivé přípravky na léčbu plísňových infekcí (např. ketokonazol, itraconazol);
- léky pro léčbu jícnových vředů a zánětu (karbenoxolon);

- léky užívané k úlevě od bolesti či zánětu, především nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID), zahrnující selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2 inhibitory);
- myorelaxancia (léky k relaxaci svalů, které jsou užívány během operací);
- nitroglycerin a jiné nitráty nebo látky nazývané „vasodilatátory“;
- jiné léky k léčbě vysokého krevního tlaku zahrnující metyldopu;
- rifampicin (používá se například k léčbě tuberkulózy);
- třezalka;
- dantrolen (infuze pro těžké abnormality tělesné teploty);
- vitamin D a soli vápníku.

Před požíváním alkoholu se poraďte se svým lékařem. Alkohol může způsobit, že Váš krevní tlak klesne příliš nízkou, a/nebo zvýšit pravděpodobnost vzniku závratí či omdlení.

Užívání přípravku Imprida HCT s jídlem a pitím

Impridu HCT můžete užívat s jídlem i bez jídla. Pacienti užívající přípravek Imprida HCT by se měli vyvarovat konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy. A to proto, že grapefruit a grapefruitová šťáva může vést ke zvýšení krevní hladiny léčivé látky amlodipinu, což může způsobit nepředvídatelné zvýšení účinku přípravku Imprida HCT na snižování krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte **sdělit svému lékaři**, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí ukončit užívání přípravku Imprida HCT před otěhotněním nebo co nejdříve poté, kdy zjistíte, že jste těhotná, a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Imprida HCT. Podávání přípravku Imprida HCT se v časném těhotenství nedoporučuje a Imprida HCT nesmí být podávána, pokud jste déle než 3 měsíce těhotná, protože může způsobit závažné poškození dítěte, pokud je používána po třetím měsíci těhotenství.

Kojení

Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit. Léčba přípravkem Imprida HCT není doporučena matkám, které kojí. Lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, zejména pokud je Vaše dítě novorozené nebo předčasně narozené.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Stejně jako mnoho jiných léků používaných k léčbě vysokého tlaku, tento přípravek Vám může způsobit závrať. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, neřidte, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. JAK SE IMPRIDA HCT UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem. To Vám pomůže dosáhnout nejlepších výsledků a menšího rizika nežádoucích účinků.

Obvyklá dávka přípravku Imprida HCT je **jedna tableta** denně.

- Vhodné je užívat tabletu vždy ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.
- Tabletou polykejte celou a zapíjejte vodou.
- Impridu HCT můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Neužívejte Impridu HCT s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou.

V závislosti na tom, jak bude léčba ve Vašem případě probíhat, Vám může lékař dávku zvýšit nebo snížit.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imprida HCT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet Imprida HCT, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Může se stát, že budete potřebovat lékařskou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Impridu HCT

Pokud zapomenete užít dávku tohoto léku, užijte ji hned, jak si vzpomenete, a další dávku užijte v normální čas. Pokud se již skoro blíží čas na další dávku, měl(a) byste jen užít tuto další dávku v normální čas. **Nezdvojujte následující dávku** (dvě tablety naráz), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Impridu HCT

Ukončení léčby přípravkem Imprida HCT může způsobit zhoršení Vaší nemoci. Neukončujte užívání léku, pokud Vám to Váš lékař nedoporučí.

Užívejte tento lék pravidelně, i když se cítíte v pořádku

Lidé, kteří mají vysoký krevní tlak, často nepocítí žádné příznaky či problémy. Mnoho z nich se cítí normálně. Je velmi důležité užívat tento lék přesně tak, jak Vám doporučil Váš lékař, abyste dosáhl(a) co nejlepších výsledků a aby se snížilo riziko nežádoucích účinků. Dodržujte kontroly u lékaře, i když se cítíte dobře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Imprida HCT nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytovat v určitých četnostech, které jsou definovány takto:

velmi časté: postihují více než 1 pacienta z 10

časté: postihují 1 až 10 pacientů ze 100

méně časté: postihují 1 až 10 pacientů z 1 000

vzácné: postihují 1 až 10 pacientů z 10 000

velmi vzácné: postihují méně než 1 pacienta z 10 000

není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují neodkladný lékařský zásah:

Navštivte svého lékaře okamžitě, pokud se u Vás objeví jakékoli následující příznaky:

Časté

- závratě
- nízký krevní tlak (pocit slabosti, točení hlavy, náhlá ztráta vědomí)

Méně časté

- závažně snížená tvorba moči (snížená funkce ledvin)

Vzácné

- samovolné krvácení
- nepravidelný tep
- onemocnění jater

Velmi vzácné

- alergické reakce s příznaky, jako je vyrážka, svědění
- angioedém: otok obličeje, rtů či jazyka, potíže s dechem
- drtivá/svíravá bolest na prsou, která se zhoršuje nebo neustává
- slabost, modřiny, horečka a časté infekce
- ztuhlost

Další možné nežádoucí účinky přípravku Imprida HCT:

Časté

- nepříjemné pocity v žaludku po jídle
- únava
- otoky
- nízká krevní hladina draslíku
- bolest hlavy
- časté močení

Méně časté

- rychlé tlučení srdce
- pocit točení
- poruchy zraku
- nepříjemné pocity v žaludku
- bolest na hrudi
- zvýšení krevní hladiny močoviny, kreatininu a kyseliny močové
- vysoké hladiny vápníku, tuků či sodíku v krvi
- snížení hladiny draslíku v krvi
- zápach dechu
- průjem
- sucho v ústech
- nevolnost
- zvracení
- bolesti břicha
- zvýšení hmotnosti
- ztráta chuti k jídlu
- porucha vnímání chuti
- bolesti zad
- otoky kloubů
- křeče, slabost či bolest svalů
- bolest končetin
- neschopnost normálně stát či chodit
- slabost
- abnormální koordinace
- závratě při postavení či při cvičení
- nedostatek energie
- poruchy spánku
- mravenčení či pocit znecitlivění
- neuropatie
- ospalost
- náhlé přechodné ztráty vědomí
- nízký krevní tlak při postavení
- impotence
- kašel
- nedostatek dechu
- podráždění v hrdle

- nadměrné pocení
- svědění
- otok, zarudnutí a bolest podél žíly
- zčervenání kůže
- třes

Není známo

- změny v krevních testech funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi, nízká hladina červených krvinek

Nežádoucí účinky popisované u samostatného amlodipinu nebo valsartanu nebo hydrochlorothiazidu, ale nepopisované u přípravku Imprida HCT nebo pozorované s vyšší četností:

Amlodipin

Časté

- palpitace
- bolest břicha
- nevolnost
- ospalost
- návaly horka

Méně časté

- zvonění v uších
- změna pravidelnosti vyprazdňování
- bolest
- pokles hmotnosti
- bolest kloubů
- třes
- změny nálady
- poruchy močení
- noční močení
- zvětšení prsou u mužů
- výtok z nosu
- ztráta vlasů
- kožní projevy
- fialové kožní skvrny
- vyrážka
- zbarvení kůže

Velmi vzácné

- nízký počet bílých krvinek a krevních destiček
- nepravidelnost srdeční aktivity
- infarkt
- zánět výstelky žaludku nebo slinivky břišní, zbytnění dásní, abnormální jaterní testy
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem nebo tmavě zbarvenou močí
- alergické reakce včetně otoku hlouběji pod kůží a potíží s dechem
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená tuhost svalů
- kožní reakce se zarudnutím a loupáním, puchýři na rtech, očích či v ústech
- svědivá vyrážka
- zánět krevních cév

Není známo

- tuhé končetiny a třes rukou

Valsartan

Není známo

- abnormální počet červených krvinek
- nízký počet určitých typů bílých krvinek a krevních destiček
- zvýšení hladiny draslíku v krvi
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi
- abnormální jaterní funkční testy
- alergické reakce včetně otoku hlouběji pod kůží a potíží s dechem
- bolest svalů
- výrazně snížený výdej moči
- svědění
- vyrážka
- zánět krevních cév

Hydrochlorothiazid

Velmi časté

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvýšení hladiny tuků v krvi

Časté

- vysoká hladina kyseliny močové v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- nízká hladina sodíku v krvi
- závratě, mdloby při postavení se
- snížená chuť k jídlu
- nevolnost a zvracení
- svědivá vyrážka a jiné druhy vyrážky
- neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci

Vzácné

- nízký počet krevních destiček (někdy spojený s krvácením nebo podlitinami pod kůží)
- cukr v moči
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršení metabolického stavu diabetiků
- pocity smutku (deprese)
- nepravidelnost srdečního rytmu
- nepříjemné pocity v břiše
- zácpa
- jaterní poruchy, které se mohou vyskytnout se žlutou kůží a žlutým očním bělmem nebo tmavě zbarvenou močí (hemolytická anemie)
- zvýšená citlivost kůže ke slunci
- fialové kožní skvrny
- poruchy ledvin

Velmi vzácné

- horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech, častější infekce (chybění či nízký počet bílých krvinek)
- bledá kůže, únava, dušnost, tmavě zbarvená moč (hemolytická anemie, abnormální rozpad červených krvinek buď v krevních cévách nebo jinde v těle)
- zmatenost, únava, svalové záškuby a křeče, zrychlené dýchání (hypochloremická alkalóza)
- závažná bolest horní části břicha (zánět slinivky)
- vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem nebo polykáním, závratě (alergické reakce)
- dýchací potíže s horečkou, kašel, pískoty, dušnost (dechová tíseň, plicní edém, pneumonie)
- vyrážka na obličeji, bolest kloubů, svalové onemocnění, horečka (lupus erythematodes)
- zánět žil s příznaky jako je vyrážka, purpurově-červené skvrny (vaskulitida)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (toxická epidermální nekrolýza)

Není známo

- slabost, modřiny a časté infekce (aplastická anemie)
- snížené vidění nebo bolest v očích kvůli zvýšenému tlaku (možné příznaky glaukomu s uzavřeným úhlem)
- dušnost
- výrazně snížený výdej moči (možné příznaky onemocnění ledvin nebo selhání ledvin)
- těžké onemocnění kůže, které způsobuje vyrážku, rudou kůži, puchýře na rtech, očích a ústech, olupování kůže a horečku (erythema multiforme)
- svalové křeče
- horečka (pyrexie)

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK IMPRIDU HCT UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Imprida HCT nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru (po Použitelné do/EXP). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Neužívejte přípravek Imprida HCT, pokud si všimnete poškození obalu nebo známek manipulace s ním.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Imprida HCT obsahuje

- Léčivými látkami přípravku Imprida HCT jsou amlodipin (ve formě amlodipin-besylátu), valsartan a hydrochlorothiazid.
- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besylátu), 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu. Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza; krospovidon; koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; hypromelosa; makrogol 4000; mastek; žlutý oxid železitý (E172).

Jak Imprida HCT vypadá a co obsahuje toto balení

- Imprida HCT 10 mg/320 mg/25 mg potahované tablety jsou hnědožluté oválné tablety s „NVR“ na straně jedné a „VFL“ na straně druhé.

Přípravek Imprida HCT je dostupný v baleních obsahujících 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 potahovaných tablet, ve vícečetných baleních obsahujících 280 tablet (složených ze 4 balení po 70 tabletách nebo z 20 balení po 14 tabletách) a nemocničních baleních obsahujících 56, 98 nebo 280 v jednotlivých blistrech. Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>