

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 5 mg/80 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 80 mg valsartano.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Tamsiai geltona, apvali, plėvele dengta tabletė nuožulniais kraštais, vienoje jos pusėje įspausta „NVR“, kitoje - „NV“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės hipertenzijos gydymas.

Imprida skirtas suaugusiesiems, kurių kraujospūdžio kontrolei nepakanka gydymo vien tik amlodipinu arba valsartanu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Imprida dozė yra viena tabletė per parą.

Imprida 5 mg/80 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdžio kontrolei nepakanka gydymo vien tik 5 mg amlodipino arba 80 mg valsartano.

Imprida galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Rekomenduojama laipsniškai didinti kiekvieno komponento (t.y. amlodipino ir valsartano) dozę, prieš pradėdant gydyti fiksuotų dozių vaistų deriniu. Jei klinikinė situacija leidžia, galima gydymą vienu vaistu iš karto keisti gydymu fiksuotų dozių vaistų deriniu.

Valsartaną ir amlodipiną atskiromis tabletėmis ar kapsulėmis vartoję pacientai, gali pradėti vartoti Imprida, kurio sudėtyje yra tos pačios šių veikliųjų medžiagų dozės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra klinikinių duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Imprida Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Kai yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama sekti kalio ir kreatinino kiekį.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Imprida negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas ar tulžies takų obstrukcija, Imprida skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra su tulžies staze nesusijęs lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama valsartano paros dozė yra 80 mg. Amlodipino dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, nebuvo nustatytos. Hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, pereinant prie tinkamo gydymo amlodipinu ar Imprida (žr. 4.1 skyrių), atitinkamai reikia skirti mažiausią esančią monoterapinę amlodipino ar amlodipino komponento derinyje dozę.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams dozę didinti atsargiai. Hipertenzija sergantiems senyviems pacientams pereinant prie tinkamo gydymo amlodipinu ar Imprida (žr. 4.1 skyrių), reikia atitinkamai skirti mažiausią esančią monoterapinę amlodipino ar amlodipino komponento derinyje dozę.

Vaikų populiacija

Imprida saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Rekomenduojama Imprida užgerti vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, dihidropiridino dariniais arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, biliarinė kepenų cirozė, tulžies stazė.
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi ($GFG < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), Imprida negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo širdies skilvelio išvarymo trakto obstrukcija (pvz., hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija ar didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozė).
- Širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto, esant nestabiliai hemodinamikai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriumi (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustatius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Natrio ir (arba) skysčių trūkumas organizme

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu 0,4 % nekomplikuota hipotenzija sirgusių pacientų, gydytų Imprida, pasireiškė ryški hipotenzija. Pacientams, kurių renino ir angiotenzino sistema yra aktyvuota (pvz., pacientams, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių trūkumas dėl didelės diuretikų dozės vartojimo), ir, kurie vartoja angiotenzino receptorių blokatorius, gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Prieš pradėdant gydyti Imprida rekomenduojama koreguoti šią būklę arba atidžiai stebėti pacientą.

Jei gydymo Imprida metu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti aukštieklį ir, jei reikia, paskirti fiziologinio tirpalo infuziją į veną. Kai kraujospūdis stabilizuojasi, gydymą galima tęsti.

Hiperkaliemija

Kalio papildų, kalį tausojančių diuretikų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, bei kitokių kalio kiekį organizme didinančių vaistų (pvz., heparino) kartu vartoti reikia atsargiai, dažnai matuoti kalio koncentraciją kraujyje.

Inkstų arterijų stenozė

Imprida reikia atsargiai skirti hipertenzijai gydyti pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijų stenozė, kadangi šiems pacientams gali padidėti karbamido ir kreatinino koncentracijos serume.

Inkstų persodinimas

Šiuo metu saugaus Imprida vartojimo pacientams, kuriems neseniai persodintas inkstas, patirties nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Valsartanas daugiausiai šalinamas nepakitęs su tulžimi. Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o AUC rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas ar tulžies latakų obstrukcija, Imprida skirti ypač atsargiai.

Asmenims, kuriems yra su tulžies staze nesusijęs lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, didesnės negu 80 mg paros dozės vartoti negalima.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kai yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($GFR > 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), Imprida dozės koreguoti nereikia. Kai yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama sekti kalio ir kreatinino kieki.

Pirminis hiperaldosteronizmas

Pacientų, kuriems yra pirminis hiperaldosteronizmas, angiotenzino II antagonistu valsartanu gydyti negalima, kadangi jų renino ir angiotenzino sistemą įtakoja pirminė liga.

Angioneurozinė edema

Valsartanu gydomiems pacientams pastebėta angioneurozinės edemos, įskaitant gerklų ir balso klosčių patinimo, dėl kurio pasireiškia kvėpavimo takų obstrukcija, ir (arba) veido, lūpų, ryklės ir (ar) liežuvio patinimo pasireiškimo atvejų. Kai kuriems iš šių pacientų jau anksčiau buvo pasireiškusi angioneurozinė edema vartojant kitų vaistinių preparatų, įskaitant AKF inhibitorius. Jei pasireiškia angioneurozinė edema, Imprida vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir šio vaistinio preparato pacientams daugiau neskirti.

Širdies nepakankamumas ir (ar) miokardo infarktą patyrę pacientai

Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimas jautriems asmenims gali pasunkinti inkstų funkcijos pablogėjimą. Sunkių širdies nepakankamumu sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija gali priklausyti nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo, gydymas AKF inhibitoriais buvo susijęs su oligurija ir (arba) progresuojančia azotemija, retais atvejais – su ūminiu inkstų nepakankamumu ir (ar) mirtimi. Panašų poveikį sukelia ir valsartanas. Tiriant pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas ar kurie patyrė miokardo infarktą, būklę visada reikia įvertinti inkstų funkciją.

Ilgalaikio placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo (PRAISE-2) metu, III ir IV stadijos pagal NYHA (*angl.* New York Heart Association Classification) ne išemijos sukeltu širdies nepakankamumu sirgusiems pacientams amlodipinas didino plaučių edemos atvejų dažnį, bet pasunkėjusio širdies nepakankamumo atvejų dažnio, lyginant su placebo grupe, reikšmingai nedidino.

Kalcio kanalų blokatorius, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, nes jie gali ateityje didinti kardiovaskulinių reiškinių riziką ir mirtingumą.

Aortos ar mitralinė stenozė

Jeigu yra mitralinė stenozė ar reikšminga aortos stenozė, kuri nėra didelio laipsnio, Imprida, kaip ir kitais kraujagysles plečiančiais vaistais, reikia gydyti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorius, AIIRA ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, AIIRA ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentraciją bei kraujospūdį. Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir AIIRA.

Imprida buvo tirtas tik hipertenzija sergančių pacientų populiacijoje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Deriniui būdinga sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta su Imprida ir kitais vaistiniais preparatais.

Atkreipti dėmesį į šiuos derinius

Kiti antihipertenziniai vaistai

Dažniausiai vartojami antihipertenziniai vaistai (pvz., alfa adrenoblokatoriai, diuretikai) ir kiti vaistiniai preparatai, galintys sukelti nepageidaujamą hipotenzinį poveikį (pvz., tricikliai antidepresantai, alfa adrenoblokatoriai gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti) gali stiprinti antihipertenzinį derinio poveikį.

Su amlodipinu susijusi sąveika

Nerekomenduojama vartoti kartu su

Greipfrutais ar greipfrutų sultimis

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

Atsargiai vartoti kartu su

CYP3A4 inhibitoriais

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamiliu ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

CYP3A4 induktoriais (priešepilepsiniai preparatai [pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, fosfenitoinas, primidonas], rifampicinas, jonažolės preparatai)

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

Simvastatinu

Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %, lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Dantrolenu (infuzija)

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Atkreipti dėmesį į šiuos derinius

Kiti preparatai

Klinikinių sąveikos tyrimų duomenimis, amlodipinas neveikė atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikos.

Su valsartanu susijusi sąveika

Nerekomenduojama vartoti kartu su

Ličiu

Skiriant litį kartu su angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių antagonistais, įskaitant valsartaną, stebėtas laikinas ličio koncentracijos serume ir toksiškumo padidėjimas. Todėl jų vartojant kartu, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio koncentraciją serume. Jeigu su Imprida taip pat yra vartojama diuretikų, toksinio ličio poveikio rizika gali dar labiau padidėti.

Kalį tausojančiais diuretikais, kalio papildais, druskų pakaitalais, kuriuose yra kalio, bei kitokiais kalio kiekį organizme didinančiais vaistais

Jeigu kartu su valsartanu reikia skirti kalio koncentraciją veikiantį medicininį preparatą, rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją plazmoje.

Atsargiai vartoti kartu su

Nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (>3 g per parą) bei neselektyviais NVNU

Angiotenzino II antagonistų vartojant kartu su NVNU, gali mažėti antihipertenzinis poveikis. Be to, kartu vartojant angiotenzino II antagonistų ir NVNU, gali padidėti inkstų funkcijos blogėjimo ir kalio koncentracijos serume padidėjimo rizika. Todėl gydymo pradžioje rekomenduojama stebėti inkstų funkciją, pacientas turi vartoti pakankamai skysčių.

Absorbcijos pernašos baltymų inhibitoriais (rifampicinu, ciklosporinu) ir eliminacijos pernašos baltymų inhibitoriais (ritonaviru)

In vitro atlikto tyrimo su žmogaus kepenų audiniais rezultatai rodo, kad valsartanas yra absorbcijos pernašos baltymo kepenyse OATP1B1 ir eliminacijos pernašos baltymo kepenyse MRP2 substratas. Kartu skiriant absorbcijos pernašos baltymų inhibitorių (rifampicino, ciklosporino) arba eliminacijos pernašos baltymų inhibitorių (ritonaviro), gali padidėti sisteminė valsartano ekspozicija.

Dvigubas RAAS nuslopinimas vartojant AIIRA, AKF inhibitorių arba aliskireno

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, AIIRA ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kiti preparatai

Nenustatyta kliniškai reikšmingos sąveikos tarp vieno valsartano ir šių preparatų: cimetidino, varfarino, furozemido, digoksino, atenololio, indometacino, hidrochlorotiazido, amlodipino, glibenklamido.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Amlodipinas

Amlodipino vartojimo moterų nėštumo metu saugumas nebuvo nustatytas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai vartojant dideles vaistinio preparato dozes (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu rekomenduojama skirti tik tada, kai nėra kito saugesnio gydymo arba kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Valsartanas

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių blokatorių rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Nėra informacijos apie Imprida vartojimą žindymo metu, todėl Imprida yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau iširtu dėl saugumo žindymo metu yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Vaisingumas

Klinikinių Imprida poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

Valsartanas

Girdoma ne didesnė kaip 200 mg/kg kūno svorio valsartano paros dozė nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių reprodukcinei veiklai nesukėlė. Tokia dozė yra 6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, perskaičiuojant mg/m² paviršiaus ploto (skaičiuojant laikyta, kad geriamoji paros dozė yra 320 mg, o pacientas sveria 60 kg).

Amlodipinas

Buvo pranešta apie kai kurių kalcio kanalų blokatoriais gydomų vyrų spermatozoidų galvutės pokyčius. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Imprida vartojantiems pacientams vairuojant ir valdant mechanizmus negalima pamiršti, kad preparatas kartais gali sukelti svaigulį ir nuovargį.

Amlodipinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Jeigu amlodipiną vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Imprida saugumas buvo tiriamas penkių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 5 175 pacientai, 2 613 iš jų vartojo valsartano ir amlodipino derinį. Neigiamos reakcijos, kurios pasireiškė dažniausiai, buvo svarbios ar sunkios: nosiaryklės uždegimas, gripas, padidėjęs jautrumas, galvos skausmas, apalpinimas, ortostatinė hipotenzija, edema, vandenė, veido edema, periferinė edema, nuovargis, paraudimas, astenija ir karščio pylimas.

Lentelėje pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujami reiškiniai išvardyti pagal dažnį, naudojant tokią skalę: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis		
		Imprida	Amlodipinas	Valsartanas
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas	Dažni	--	--
	Gripas	Dažni	--	--
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija ir hematokritas	--	--	Dažnis nežinomas
	Leukopenija	--	Labai reti	--
	Neutropenija	--	--	Dažnis nežinomas
	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura	--	Labai reti	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	Nedažni	--	--
	Hiperkalciemija	Nedažni	--	--
	Hiperglikemija	--	Labai reti	--
	Hiperlipidemija	Nedažni	--	--
	Hiperurikemija	Nedažni	--	--
	Hipokalemija	Dažni	--	--
	Hiponatremija	Nedažni	--	--
Psichikos sutrikimai	Depresija	--	Nedažni	--
	Nerimas	Reti	--	--
	Nemiga ar miego sutrikimai	--	Nedažni	--
	Svyruojanti nuotaika	--	Nedažni	--
	Sumišimas	--	Reti	--

Nervų sistemos sutrikimai	Sutrikusi koordinacija	Nedažni	--	--
	Svaigulys	Nedažni	Dažni	--
	Su kūno padėtimi ar fiziniu krūviu susijęs svaigulys	Nedažni	--	--
	Sutrikęs skonio pojūtis	--	Nedažni	--
	Ekstrapiramidinės sistemos sutrikimo sindromas	--	Dažnis nežinomas	--
	Galvos skausmas	Dažni	Dažni	--
	Padidėjęs raumenų tonusas	--	Labai reti	--
	Parestezija	Nedažni	Nedažni	--
	Periferinė neuropatija, neuropatija	--	Labai reti	--
	Somnolencija	Nedažni	Dažni	--
	Sinkopė	--	Nedažni	--
	Tremoras	--	Nedažni	--
	Hipestezija	--	Nedažni	--
Akių sutrikimai	Regėjimo sutrikimai	Reti	Nedažni	--
	Regėjimo sutrikimas (silpnas regėjimas)	Nedažni	Nedažni	--
Ausų ir labirintų sutrikimai	Spengimas ausyse	Reti	Nedažni	--
	Galvos sukimasis (<i>vertigo</i>)	Nedažni	--	Nedažni
Širdies sutrikimai	Palpitacijos	Nedažni	Dažni	--
	Sinkopė	Reti	--	--
	Tachikardija	Nedažni	--	--
	Širdies aritmijos (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)	--	Labai reti	--
	Miokardo infarktas	--	Labai reti	--
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas	--	Dažni	--
	Hipotenzija	Reti	Nedažni	--
	Ortostatinė hipotenzija	Nedažni	--	--
	Vaskulitas	--	Labai reti	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Nedažni	Labai reti	Nedažni
	Dusulys	--	Nedažni	--
	Ryklės ir gerklų skausmas	Nedažni	--	--
	Rinitas	--	Nedažni	--
Virškinimo trakto sutrikimai	Nemalonus pojūtis pilve, viršutinės pilvo dalies skausmas	Nedažni	Dažni	Nedažni
	Pakitusi žarnyno motorika	--	Nedažni	--
	Vidurių užkietėjimas	Nedažni	--	--
	Viduriavimas	Nedažni	Nedažni	--
	Burnos sausmė	Nedažni	Nedažni	--
	Dispepsija	--	Nedažni	--
	Gastritas	--	Labai reti	--
	Dantenų hiperplazija	--	Labai reti	--
	Pykinimas	Nedažni	Dažni	--
	Pankreatitas	--	Labai reti	--
	Vėmimas	--	Nedažni	--

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, įskaitant padidėjusią bilirubino koncentraciją kraujyje	--	Labai reti*	Dažnis nežinomas
	Hepatitis	--	Labai reti	--
	Intrahepatinė cholestazė, gelta	--	Labai reti	--
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	--	Nedažni	--
	Angioneurozinė edema	--	Labai reti	Dažnis nežinomas
	Buliozinis (pūslinis) dermatitas	--	--	Dažnis nežinomas
	Eritema	Nedažni	--	--
	Daugiaformė eritema	--	Labai reti	--
	Egzantema	Reti	Nedažni	--
	Sustiprėjęs prakaitavimas	Reti	Nedažni	--
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	--	Nedažni	--
	Niežėjimas	Reti	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Purpura	--	Nedažni	--
	Bėrimas	Nedažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Pakitusi odos spalva	--	Nedažni	--
	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos	--	Labai reti	--
	Eksfoliacinis dermatitas	--	Labai reti	--
	Stevens-Johnson sindromas	--	Labai reti	--
	Kvinkės edema	--	Labai reti	--
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Nedažni	Nedažni	--
	Nugaros skausmas	Nedažni	Nedažni	--
	Šnarių patinimas	Nedažni	--	--
	Raumenų spazmai	Reti	Nedažni	--
	Raumenų skausmai	--	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Kulkšnių patinimas	--	Dažni	--
	Sunkumo pojūtis	Reti	--	--
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	--	--	Dažnis nežinomas
	Sutrikęs šlapinimasis	--	Nedažni	--
	Nikturija	--	Nedažni	--
	Polakiurija	Reti	Nedažni	--
	Poliurija	Reti	--	--
	Inkstų nepakankamumas ir veiklos sutrikimas	--	--	Dažnis nežinomas

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Impotencija	--	Nedažni	--
	Erekcijos disfunkcija	Reti	--	--
	Ginekomastija	--	Nedažni	--
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Dažni	Nedažni	--
	Diskomfortas, bendras negalavimas	--	Nedažni	--
	Nuovargis	Dažni	Dažni	Nedažni
	Veido edema	Dažni	--	--
	Paraudimas, karščio pylimas	Dažni	--	--
	Ne kardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmas	--	Nedažni	--
	Edema	Dažni	Dažni	--
	Periferinė edema	Dažni	--	--
	Skausmas	--	Nedažni	--
	Įdubimo tipo edema	Dažni	--	--
Tyrimai	Padidėjusi kalio koncentracija kraujyje	--	--	--
	Padidėjęs kūno svoris	--	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Sumažėjęs kūno svoris	--	Nedažni	--

* Dažniausiai susijęs su cholestaze

Papildoma informacija apie derinį

Periferinės edemos, žinomo amlodipino nepageidaujamo poveikio, dažnis paprastai buvo mažesnis stebimų pacientų, gydomų amlodipino ir valsartano deriniu, tarpe negu pacientų, gydomų tik amlodipinu. Dvigubai aklių, kontroliuojamų klinikiniu tyrimų metu periferinės edemos pasireiškimo dažnis, priklausomai nuo dozės, buvo sekantis:

Pacientai, kuriems pasireiškė periferinė edema (%)		Valsartanas (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipinas (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Pagrindinis periferinės edemos pasireiškimo dažnis buvo 5,1 %, panašiai vienodas visoms dozėms, gydant amlodipino ir valsartano deriniu.

Papildoma informacija apie atskirus derinio komponentus

Nepageidaujamos reakcijos, anksčiau pasireiškusios vartojant atskirus derinio komponentus (amlodipiną ar valsartaną), gali pasireikšti kaip nepageidaujamos reakcijos ir vartojant Imprida, net tuomet, kai jų nebuvo stebėta klinikinių tyrimų metu arba vaistui patekus į rinką.

Amlodipinas

<i>Dažni</i>	Somnolencija, svaigulys, palpitacijos, pilvo skausmas, pykinimas, kulkšnių patinimas.
<i>Nedažni</i>	Nemiga, nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą), depresija, drebulys, skonio pojūčio pokytis, apalpinimas, hipostezija, regėjimo sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi akyse), spengimas ausyse, hipotenzija, dusulys, rinitas, vėmimas, dispepsija, alopecija, raudonė, odos spalvos pokytis, prakaitavimo sustiprėjimas, niežėjimas, egzantema, mialgija, raumenų mėšlungis, skausmas, šlapinimosi sutrikimas, šlapinimosi padažnėjimas, impotencija, ginekomastija, krūtinės skausmas, negalavimas, kūno masės padidėjimas, kūno masės sumažėjimas.
<i>Reti</i>	Konfūzija.
<i>Labai reti</i>	Leukopenija, trombocitopenija, alerginės reakcijos, hiperglikemija, hipertoniškumas, periferinė neuropatija, miokardo infarktas, aritmija (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą), vaskulitas, pankreatitas, gastritas, dantų hiperplazija, hepatitas, gelta, kepenų fermentų suaktyvėjimas*, angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, Stivenso ir Džonsono sindromas, Kvinkės edema, padidėjęs jautrumas šviesai.

* Dažniausiai susijęs su cholestaze.

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Valsartanas

<i>Dažnis</i>	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs hematokritas, neutropenija, trombocitopenija, padidėjusi kalio koncentracija serume, padidėjusi kepenų funkcijos rodiklių koncentracija (įskaitant padidėjusį bilirubino kiekį serume), inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas, padidėjusi kreatinino koncentracija serume, angioneurozinė edema, raumenų skausmas, vaskulitas, padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant seruminę ligą.
---------------	---

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Imprida perdozavimo atvejų nebuvo. Svarbiausi valsartano perdozavimo simptomai gali būti ryški hipotenzija ir svaigulys. Perdozavus amlodipino gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Registruota ryškios ir potencialiai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos, galinčios sąlygoti šoką ar mirtį, atvejų.

Gydymas

Jei vaisto išgerta neseniai, spręsti dėl vėmimo sukėlimo ar skrandžio plovimo. Tyrimai su sveikais savanoriais parodė, kad iškart ar praėjus ne daugiau kaip dviem valandoms po amlodipino pavartojimo išgerta aktyvinta anglis reikšmingai sumažina vaisto absorbcijos greitį. Jei dėl Imprida perdozavimo pasireiškė klinikai reikšminga hipotenzija, reikia imtis veiksmingų širdies ir kraujagyslių funkcijos palaikymo priemonių, įskaitant nuolatinį širdies ir kvėpavimo funkcijos sekimą, galūnių pakėlimą aukščiau ir kraujo tūrio bei išskiriamą šlapimo kiekio sekimą. Kraujagyslių tonusą ir kraujo spaudimą atstatyti gali padėti kraujagysles sutraukiantys preparatai, jei jiems vartoti nėra kontraindikacijų. Poveikiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gliukonato.

Nei valsartanas, nei amlodipinas neturėtų būti pašalinami hemodializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai, veikiantys renino ir angiotenzino sistemą; angiotenzino II antagonistai, deriniai; angiotenzino II antagonistai ir kalcio kanalų blokatoriai, ATC kodas – C09DB01

Imprida sudėtyje yra du antihipertenziniai junginiai, kurių veikimo mechanizmai papildo vienas kitą mažinant kraujo spaudimą pirmine hipertenzija sergantiems pacientams: amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių klasei, o valsartanas - angiotenzino II antagonistų klasei. Kartu vartojant šias medžiagas, jų antihipertenzinis poveikis sumuojasi, todėl kraujospūdis mažėja labiau, nei vartojant vieną kurį nors iš šių komponentų atskirai.

Amlodipinas ir valsartanas

Amlodipino ir valsartano derinio terapinės dozės sukelia nuo dozės priklausomą, vienas kitą papildantį antihipertenzinį poveikį. Vienkartinės derinio dozės sukeltas antihipertenzinis poveikis išliko 24 valandas.

Placebu kontroliuojami klinikiniai tyrimai

Dviejų placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu Imprida vieną kartą per parą vartojo daugiau kaip 1 400 hipertenzija sergančių pacientų. Tyrimuose dalyvavo suaugę pacientai, kurie sirgo nesunkia ar vidutinio sunkumo nekomplikuota pirmine hipertenzija (vidutinis diastolinis kraujospūdis sėdint ≥ 95 ir < 110 mmHg). Tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė kardiovaskulinė rizika – širdies nepakankamumas, I tipo cukrinis diabetas ar blogai kontroliuojamas II tipo cukrinis diabetas, per paskutinius metus buvęs miokardo infarktas ar insultas.

Veikliuoju preparatu kontroliuojami klinikiniai tyrimai, įtraukiant pacientus, kuriems monoterapija buvo neveiksminga

Daugiacentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, paralelinių grupių tyrimas parodė, kad pacientų populiacijoje, kuriems anksčiau pakankamo poveikio nesukėlė gydymas 160 mg valsartano, kraujospūdis normalizavosi (tyrimo pabaigoje diastolinis kraujospūdis sėdint < 90 mmHg) 75 % pacientų, vartojusių 10 mg amlodipino ir 160 mg valsartano, bei 62 % pacientų, vartojusių 5 mg amlodipino ir 160 mg valsartano, lyginant su 53 % pacientų, kurie ir toliau vartojo 160 mg valsartano. Papildomai paskyrus 10 mg ir 5 mg amlodipino, sistolinis/diastolinis kraujospūdis papildomai sumažėjo atitinkamai 6,0/4,8 mmHg ir 3,9/2,9 mmHg, lyginant su pacientais, kurie ir toliau vartojo tik 160 mg valsartano.

Daugiacentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, paralelinių grupių tyrimas parodė, kad pacientų populiacijoje, kuriems anksčiau pakankamo poveikio nesukėlė gydymas 10 mg amlodipino, kraujospūdis normalizavosi (tyrimo pabaigoje diastolinis kraujospūdis sėdint < 90 mmHg) 78 % pacientų, vartojusių 10 mg amlodipino ir 160 mg valsartano, lyginant su 67 % pacientų, kurie ir toliau vartojo 10 mg amlodipino. Papildomai paskyrus 160 mg valsartano, sistolinis/diastolinis kraujospūdis papildomai sumažėjo 2,9/2,1 mmHg, lyginant su pacientais, kurie ir toliau vartojo tik 10 mg amlodipino.

Imprida taip pat buvo tiriama veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 130 hipertenzija sirgusių pacientų, kurių vidutinis diastolinis kraujospūdis sėdint buvo ≥ 110 mmHg ir < 120 mmHg. Šiame tyrime (pradinis kraujospūdis buvo 171/113 mmHg) Imprida 5 mg/160 mg dozė, kuri buvo laipsniškai didinta iki 10 mg/160 mg dozės, kraujospūdį sėdint sumažino 36/29 mmHg, lyginant su 32/28 mmHg sumažėjimu, kurį sukėlė lizinoprilio/hidrochlorotiazido 10 mg/12,5 mg dozė, kuri buvo laipsniškai didinta iki 20 mg/12,5 mg.

Dviejų ilgalaikių stebėjimo tyrimų metu Imprida sukeliamas poveikis išliko nepakitęs daugiau kaip metus. Staigus Imprida vartojimo nutraukimas nesukėlė greito kraujospūdžio didėjimo.

Amžius, lytis, rasė ar kūno masės indeksas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $< 30 \text{ kg/m}^2$) Imprida poveikio neįtakoja.

Imprida buvo tirtas tik hipertenzija sergančių pacientų populiacijoje. Valsartano tyrime dalyvavo miokardo infarktą patyrę pacientai ir sergantieji širdies nepakankamumu. Amlodipino tyrime dalyvavo sergantieji stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografijos metu patvirtinta koronarinių arterijų liga.

Amlodipinas

Imprida komponentas – amlodipinas - slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų. Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliama poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakoja filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Vartojimas hipertenziją sergantiems pacientams

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinio ir lipidų kiekį mažinančio gydymo klinikiniu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – ALLHAT*); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškęs miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija $< 35 \text{ mg/dl}$ arba $< 0,906 \text{ mmol/l}$ (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamąsias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupę (atitinkamai 10,2 % ir 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,02]; $p = 0,20$.

Valsartanas

Valsartanas yra veiklus išgertas. Jis stipriai ir specifiskai blokuoja angiotenzinui II jautrius receptorių. Preparatas selektyviai veikia AT_1 receptorių, nuo kurių priklauso angiotenzino II sukeliamas poveikis. Valsartanu užblokavus AT_1 receptorių, kraujo plazmoje gali padaugėti angiotenzino II, kuris gali stimuliuoti neužblokuotus AT_2 receptorių. Juos stimuliuojant, sukeliamas priešingas poveikis nei pasireiškiantis, stimuliuojant AT_1 receptorių. Valsartanas AT_1 receptorių kaip dalinis agonistas neveikia, AT_1 receptoriams jo afinitetas yra daug (maždaug 20 000 kartų) didesnis negu AT_2 receptoriams.

AKF, dar vadinamo kinaze II, kuris angiotenziną I verčia angiotenzinu II bei ardo bradikininą, valsartanas neslopina. Kadangi angiotenzino II antagonistai neveikia AKF ir neaktyvuoja bradikininą ar substancijos P, jie neturėtų sukelti kosulio. Klinikinių tyrimų metu valsartano poveikis buvo lyginamas su AKF inhibitorių sukeliamu poveikiu. Gauti rezultatai rodo, kad valsartano vartojantiems pacientams sausas kosulys pasireiškia daug rečiau ($p < 0,05$), negu gydomiems AKF inhibitoriais (atitinkamai 2,6 % ir 7,9 %). Klinikinių tyrimų metu iš valsartano vartojusių ligonių, kuriems anksčiau AKF inhibitoriai buvo sukėlę sausą kosulį, kosulys prasidėjo 12,5 % vartojusių valsartaną ir 19% vartojusių tiazidinių diuretikų, lyginant su 68,5 % vartojusių AKF inhibitorių ($p < 0,05$). Valsartanas prie kitiems hormonams jautrių receptorių arba jonų srovės kanalų, darančių svarbią įtaką širdies ir kraujagyslių funkcijos reguliavimui, nesijungia ir jų neblokuoja.

Hipertenzija sergantiems ligoniams valsartanas mažina kraujospūdį, tačiau pulso dažniui įtakos nedaro.

Daugumai pacientų išgėrus vienkartinę dozę, antihipertenzinis poveikis pasireiškia per 2 valandas, labiausiai kraujospūdis mažėja per 4-6 valandas. Antihipertenzinis poveikis trunka 24 valandas nuo išgėrimo. Vartojant kartotines bet kokio dydžio rekomenduojamas dozes, kraujospūdis labiausiai sumažėja paprastai per 2-4 savaites, toks poveikis išlieka ilgalaikio gydymo metu. Valsartano vartojimą nutraukus staiga, staigus kraujospūdžio padidėjimo ar kitokių nepageidaujamų reiškinių neatsiranda.

Kiti preparatai: dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir AIIRA derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir AIIRA.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir AIIRA.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba AIIRA. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tiesinis pobūdis

Amlodipino ir valsartano farmakokinetika yra linijinė.

Amlodipinas ir valsartanas

Išgėrus Imprida, didžiausia valsartano ir amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per, atitinkamai, 3 valandas ir 6-8 valandas. Imprida absorbcijos greitis ir dydis yra toks pat, kaip ir vartojant valsartaną ir amlodipiną atskiromis tabletėmis.

Amlodipinas

Absorbcija: Išgėrus terapinę vieno amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandas. Absoliutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas: Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje esančio vaisto yra susijungę su plazmos baltymais.

Biotransformacija: Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais.

Eliminacija: Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas. Dešimt procentų nepakitusio amlodipino ir 60 % amlodipino metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Valsartanas

Absorbcija: Išgėrus vieno valsartano dozę, didžiausia valsartano koncentracija plazmoje pasiekama per 2-4 valandas. Vidutinis absoliutus biologinis valsartano prieinamumas yra 23 %. Maistas mažina valsartano ekspoziciją (apskaičiuotą pagal AUC) maždaug 40 %, o didžiausią koncentraciją plazmoje (C_{max}) - maždaug 50 %, nors praėjus maždaug 8 valandoms nuo vaisto išgėrimo, valsartano koncentracija plazmoje būna panaši valgusių ir nevalgusių tiriamųjų grupėse. Nors AUC sumažėja, bet terapinis vaisto poveikis klinikai reikšmingai nemažėja, todėl valsartaną galima vartoti valgio metu ir tarp valgių.

Pasiskirstymas: Sušvirkštus į veną, valsartano pasiskirstymo tūris tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, yra maždaug 17 l, tai rodo, kad tik nedidelis kiekis valsartano pasiskirsto audiniuose. Didelė dalis valsartano jungiasi su serumo baltymais (94-97 %), daugiausiai su serumo albuminiais.

Biotransformacija: Valsartano transformuojama nedaug, kadangi tik apie 20 % dozės nustatoma metabolitų pavidalu. Hidroksi- metabolitų kraujo plazmoje būna mažai (mažiau negu 10 % valsartano AUC). Farmakologinio poveikio šis metabolitas nesukelia.

Eliminacija: Valsartano kinetika yra daugiaekspONENTė (α fazės metu pusinės eliminacijos periodas yra <1 val., β fazės metu - maždaug 9 val.). Didžioji dalis valsartano išsiskiria su išmatomis (maždaug 83 % dozės) ir šlapimu (maždaug 13 % dozės), daugiausiai nepakitusio preparato pavidalu. Po injekcijos į veną, valsartano plazmos klirensas yra apie 2 l/val., o inkstų klirensas – 0,62 l/val. (apie 30 % bendrojo klirenso). Valsartano pusinės eliminacijos periodas yra 6 valandos.

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija (jaunesni nei 18 metų)

Duomenų apie farmakokinetiką vaikų populiacijoje nėra.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Laikas, per kurį pasiekama didžiausia vaisto koncentracija plazmoje, yra panašus ir jaunų, ir senyvų pacientų populiacijose. Senyvų pacientų amlodipino klirensas mažėja, todėl didėja plotas po kreive (AUC) ir pusinės eliminacijos periodas. Vidutinė sisteminė valsartano AUC senyvų žmonių organizme yra 70 % didesnė, lyginant su jaunais, todėl reikia atsargiai didinti dozę.

Inkstų pažeidimas

Inkstų pažeidimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos. Kaip ir manyta, koreliacijos tarp inkstų funkcijos ir valsartano sisteminės ekspozicijos nenustatyta, kadangi šio junginio inkstų klirensas sudaro tik 30 % bendrojo plazmos klirenso.

Kepenų pažeidimas

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC didėja maždaug 40-60 %. Vidutiniškai pacientų, sergančių nesunkia ar vidutinio sunkumo kepenų liga, valsartano ekspozicija (nustatoma pagal AUC) yra dvigubai didesnė nei sveikų savanorių (suderinus pagal amžių, lytį ir kūno masę). Kepenų liga sergantiems pacientams vaisto skirti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Amlodipinas/Valsartanas

Klinikai gali turėti reikšmės toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nepasireiškusios klinikinių tyrimų metu:

Žiurkių patinams buvo stebėti histopatologiniai skrandžio liaukų uždegimo požymiai, kai ekspozicija jų organizme buvo maždaug 1,9 karto (valsartano) ir 2,6 karto (amlodipino) didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano ir 10 mg amlodipino dozes. Ekspozicijai didėjant, ir patelėms, ir patinams stebėtas opų ir erozijų atsiradimas. Panašūs pokyčiai stebėti grupėje, kuriai skirtas tik valsartanas (ekspozicija 8,5-11,0 kartų didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano dozę).

Inkstų kanalėlių bazofilijos ar hialinizacijos, išsiplėtimo ir pažeidimų, taip pat intersticinio audinio limfocitinio uždegimo ar arteriolių hipertrofijos atvejų dažnis ir sunkumas didėjo, kai ekspozicija buvo 8-13 kartų (valsartano) ir 7-8 kartus (amlodipino) didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano ir 10 mg amlodipino dozes. Panašūs pokyčiai stebėti grupėje, kuriai skirtas tik valsartanas (ekspozicija 8,5-11,0 kartų didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano dozę).

Žiurkių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimo metu nustatyta, kad išsiplėtusių šlapimtakų, blogai išsivysčiusių krūtinkaulių ir nesukaulėjusių priešakinių letenų pirštikaulių dažnis didėjo, kai ekspozicija buvo maždaug 12 kartų (valsartano) ir 10 kartų (amlodipino) didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano ir 10 mg amlodipino dozes. Išsiplėtę šlapimtakiai stebėti grupėje, kuriai skirtas tik valsartanas (ekspozicija buvo 12 kartų didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano dozę). Šio tyrimo metu stebėti toksiniai reiškiniai motinai buvo nesunkūs (vidutinio sunkumo kūno masės sumažėjimas). Jokio pastebimo poveikio vystymuisi nebuvo registruota, kai ekspozicija buvo 3 kartus (valsartano) ir 4 kartus (amlodipino) didesnė už klinikinę ekspoziciją (nustatomą pagal AUC).

Nenustatyta šių junginių mutageninio, klastogeninio ar karcinogeninio poveikio.

Amlodipinas

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiavus mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paros ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg/per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiavus mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vislumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato doze, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiavus mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatytas mažesnis spermos tankis ir subrendusių spermatozoidų bei Sertoli ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalų vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozes, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms, panašiai kaip ir žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydomąją dozę žmogui, apskaičiavus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Valsartanas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeninio ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Skiriant toksines dozes vaikingoms žiurkėms (600 mg/kg per parą) paskutinėmis nėštumo dienomis ir laktacijos metu, jauniklių išgyvenimas buvo mažesnis, jie priaugo mažiau svorio, jų vystymasis buvo lėtesnis (ausies kaušelio atsiskyrimas ir ausies kanalo atsidarymas) (žr. 4.6 skyrių). Ši dozė žiurkėms (600 mg/kg per parą) yra maždaug 18 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę žmogui, jei remiamasi mg/m² matavimu (skaičiuojant 60 kg svorio pacientei, gautųsi 320 mg paros dozė).

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu žiurkėms, kurioms buvo skirta didelė (200–600 mg/kg kūno svorio) valsartano dozė, sumažėjo eritrocitų parametrai (eritrocitų ir hemoglobino kiekis, hematokrito rodmenys), pakito inkstų hemodinamika (šiek tiek padidėjo šlapalo kiekis kraujyje, patinams atsirado inkstų kanalėlių hiperplazija ir bazofilija). Šios dozės žiurkėms (200 mg/kg kūno svorio ir 600 mg/kg kūno svorio per parą) yra maždaug 6 ir 18 kartų didesnės už rekomenduojamą dozę žmogui, perskaičiuojant mg/m² paviršiaus ploto (skaičiuojant 60 kg svorio pacientei, gautųsi 320 mg paros dozė).

Mažosioms beždžionėms (marmozetėms) panašios dozės sukėlė panašų, tačiau stipresnį, poveikį, ypač inkstams (pasireiškė nefropatija, padidėjęs šlapalo ir kreatinino kiekis kraujyje), negu žiurkėms.

Abiejų rūšių gyvūnams atsirado jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofija. Manoma, jog minėti pokyčiai priklauso nuo sukeliama farmakologinio valsartano poveikio, t. y. ilgalaikės hipotenzijos, ypač marmozetėms. Terapine doze gydant žmogų, tyrimo metu gauti duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofiją neturėtų būti reikšmingi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas A tipo

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

Tablečių plėvelė:

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E 171)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Makrogolis 4000

Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC lizdinės plokštelės. Vienoje lizdinėje plokštelėje 7, 10 arba 14 plėvele dengtų tablečių. Pakuotės po: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 arba 280 plėvele dengtų tablečių ir daugiadozės pakuotės po 280 (4x70 arba 20x14) plėvele dengtų tablečių.

PVC/PVDC perforuotos vienadozės lizdinės plokštelės. Vienoje lizdinėje plokštelėje 7, 10 arba 14 plėvele dengtų tablečių.

Pakuotės po: 56, 98 arba 280 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/001
EU/1/06/373/002
EU/1/06/373/003
EU/1/06/373/004
EU/1/06/373/005
EU/1/06/373/006
EU/1/06/373/007
EU/1/06/373/008
EU/1/06/373/025
EU/1/06/373/026
EU/1/06/373/027
EU/1/06/373/034
EU/1/06/373/037

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2007 m. sausio mėn. 17 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2012 m. sausio mėn. 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 5 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 160 mg valsartano.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Tamsiai geltona, ovali, plėvele dengta tabletė, vienoje jos pusėje įspausta “NVR”, kitoje - “ECE”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės hipertenzijos gydymas.

Imprida skirtas suaugusiems, kurių kraujospūdžio kontrolei nepakanka gydymo vien tik amlodipinu arba valsartanu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Imprida dozė yra viena tabletė per parą.

Imprida 5 mg/160 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdžio kontrolei nepakanka gydymo vien tik 5 mg amlodipino arba 160 mg valsartano.

Imprida galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Rekomenduojama laipsniškai didinti kiekvieno komponento (t.y. amlodipino ir valsartano) dozę, prieš pradėdant gydyti fiksuotų dozių vaistų deriniu. Jei klinikinė situacija leidžia, galima gydymą vienu vaistu iš karto keisti gydymu fiksuotų dozių vaistų deriniu.

Valsartaną ir amlodipiną atskiromis tabletėmis ar kapsulėmis vartoję pacientai, gali pradėti vartoti Impridą, kurio sudėtyje yra tos pačios šių veikliųjų medžiagų dozės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra klinikinių duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Imprida Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozę koreguoti nereikia. Kai yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama sekti kalio ir kreatinino kiekį.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Imprida negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas ar tulžies takų obstrukcija, Imprida skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra su tulžies staze nesusijęs lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama valsartano paros dozė yra 80 mg. Amlodipino dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, nebuvo nustatytos. Hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, pereinant prie tinkamo gydymo amlodipinu ar Imprida (žr. 4.1 skyrių), atitinkamai reikia skirti mažiausią esančią monoterapinę amlodipino ar amlodipino komponento derinyje dozę.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams dozę didinti atsargiai. Hipertenzija sergantiems senyviems pacientams pereinant prie tinkamo gydymo amlodipinu ar Imprida (žr. 4.1 skyrių), reikia atitinkamai skirti mažiausią esančią monoterapinę amlodipino ar amlodipino komponento derinyje dozę.

Vaikų populiacija

Imprida saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Rekomenduojama Imprida užgerti vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, dihidropiridino dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, biliarinė kepenų cirozė, tulžies stazė.
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi ($GFG < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), Imprida negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo širdies skilvelio išvartymo trakto obstrukcija (pvz., hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija ar didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozė).
- Širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto, esant nestabiliai hemodinamikai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriumi (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustatius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Natrio ir (arba) skysčių trūkumas organizme

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu 0,4 % nekomplikuota hipotenzija sirgusių pacientų, gydytų Imprida, pasireiškė ryški hipotenzija. Pacientams, kurių renino ir angiotenzino sistema yra aktyvuota (pvz., pacientams, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių trūkumas dėl didelės diuretikų dozės vartojimo), ir, kurie vartoja angiotenzino receptorių blokatorius, gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Prieš pradėdant gydyti Imprida rekomenduojama koreguoti šią būklę arba atidžiai stebėti pacientą.

Jei gydymo Imprida metu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti aukštieklį ir, jei reikia, paskirti fiziologinio tirpalo infuziją į veną. Kai kraujospūdis stabilizuojasi, gydymą galima tęsti.

Hiperkaliemija

Kalio papildų, kalį tausojančių diuretikų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, bei kitokių kalio kiekį organizme didinančių vaistų (pvz., heparino) kartu vartoti reikia atsargiai, dažnai matuoti kalio koncentraciją kraujyje.

Inkstų arterijų stenozė

Imprida reikia atsargiai skirti hipertenzijai gydyti pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijų stenozė, kadangi šiems pacientams gali padidėti karbamido ir kreatinino koncentracijos serume.

Inkstų persodinimas

Šiuo metu saugaus Imprida vartojimo pacientams, kuriems neseniai persodintas inkstas, patirties nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Valsartanas daugiausiai šalinamas nepakitęs su tulžimi. Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o AUC rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas ar tulžies latakų obstrukcija, Imprida skirti ypač atsargiai.

Asmenims, kuriems yra su tulžies staze nesusijęs lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, didesnės negu 80 mg paros dozės vartoti negalima.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kai yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($GFR > 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), Imprida dozės koreguoti nereikia. Kai yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama sekti kalio ir kreatinino kieki.

Pirminis hiperaldosteronizmas

Pacientų, kuriems yra pirminis hiperaldosteronizmas, angiotenzino II antagonistu valsartanu gydyti negalima, kadangi jų renino ir angiotenzino sistemą įtakoja pirminė liga.

Angioneurozinė edema

Valsartanu gydomiems pacientams pastebėta angioneurozinės edemos, įskaitant gerklų ir balso klosčių patinimo, dėl kurio pasireiškia kvėpavimo takų obstrukcija, ir (arba) veido, lūpų, ryklės ir (ar) liežuvio patinimo pasireiškimo atvejų. Kai kuriems iš šių pacientų jau anksčiau buvo pasireiškusi angioneurozinė edema vartojant kitų vaistinių preparatų, įskaitant AKF inhibitorius. Jei pasireiškia angioneurozinė edema, Imprida vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir šio vaistinio preparato pacientams daugiau neskirti.

Širdies nepakankamumas ir (ar) miokardo infarktą patyrę pacientai

Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimas jautriems asmenims gali pasunkinti inkstų funkcijos pakitimus. Sunkių širdies nepakankamumu sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija gali priklausyti nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo, gydymas AKF inhibitoriais buvo susijęs su oligurija ir (arba) progresuojančia azotemija, retais atvejais – su ūminiu inkstų nepakankamumu ir (ar) mirtimi. Panašų poveikį sukelia ir valsartanas. Tiriant pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas ar kurie patyrė miokardo infarktą, būklę visada reikia įvertinti inkstų funkciją.

Ilgalaikio placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo (PRAISE-2) metu, III ir IV stadijos pagal NYHA (*angl.* New York Heart Association Classification) ne išemijos sukeltu širdies nepakankamumu sirgusiems pacientams amlodipinas didino plaučių edemos atvejų dažnį, bet pasunkėjusio širdies nepakankamumo atvejų dažnio, lyginant su placebo grupe, reikšmingai nedidino.

Kalcio kanalų blokatorius, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, nes jie gali ateityje didinti kardiovaskulinių reiškinių riziką ir mirtingumą.

Aortos ar mitralinė stenozė

Jeigu yra mitralinė stenozė ar reikšminga aortos stenozė, kuri nėra didelio laipsnio, Imprida, kaip ir kitais kraujagysles plečiančiais vaistais, reikia gydyti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorius, AIIRA ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, AIIRA ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentraciją bei kraujospūdį. Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir AIIRA.

Imprida buvo tirtas tik hipertenzija sergančių pacientų populiacijoje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Deriniui būdinga sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta su Imprida ir kitais vaistiniais preparatais.

Atkreipti dėmesį į šiuos derinius

Kiti antihipertenziniai vaistai

Dažniausiai vartojami antihipertenziniai vaistai (pvz., alfa adrenoblokatoriai, diuretikai) ir kiti vaistiniai preparatai, galintys sukelti nepageidaujamą hipotenzinį poveikį (pvz., tricikliai antidepresantai, alfa adrenoblokatoriai gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti) gali stiprinti antihipertenzinį derinio poveikį.

Su amlodipinu susijusi sąveika

Nerekomenduojama vartoti kartu su

Greipfrutais ar greipfrutų sultimis

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

Atsargiai vartoti kartu su

CYP3A4 inhibitoriais

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamiliu ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

CYP3A4 induktoriais (priešepilepsiniai preparatai [pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, fosfenitoinas, primidonas], rifampicinas, jonažolės preparatai)

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

Simvastatinu

Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %, lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Dantrolenu (infuzija)

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Atkreipti dėmesį į šiuos derinius

Kiti preparatai

Klinikinių sąveikos tyrimų duomenimis, amlodipinas neveikė atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikos.

Su valsartanu susijusi sąveika

Nerekomenduojama vartoti kartu su

Ličiu

Skiriant litį kartu su angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių antagonistais, įskaitant valsartaną, stebėtas laikinas ličio koncentracijos serume ir toksiškumo padidėjimas. Todėl jų vartojant kartu, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio koncentraciją serume. Jeigu su Imprida taip pat yra vartojama diuretikų, toksinio ličio poveikio rizika gali dar labiau padidėti.

Kalį tausojančiais diuretikais, kalio papildais, druskų pakaitalais, kuriuose yra kalio, bei kitokiais kalio kiekį organizme didinančiais vaistais

Jeigu kartu su valsartanu reikia skirti kalio koncentraciją veikiantį medicininį preparatą, rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją plazmoje.

Atsargiai vartoti kartu su

Nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (>3 g per parą) bei neselektyviais NVNU

Angiotenzino II antagonistų vartojant kartu su NVNU, gali mažėti antihipertenzinis poveikis. Be to, kartu vartojant angiotenzino II antagonistų ir NVNU, gali padidėti inkstų funkcijos blogėjimo ir kalio koncentracijos serume padidėjimo rizika. Todėl gydymo pradžioje rekomenduojama stebėti inkstų funkciją, pacientas turi vartoti pakankamai skysčių.

Absorbcijos pernašos baltymų inhibitoriais (rifampicinu, ciklosporinu) ir eliminacijos pernašos baltymų inhibitoriais (ritonaviru)

In vitro atlikto tyrimo su žmogaus kepenų audiniais rezultatai rodo, kad valsartanas yra absorbcijos pernašos baltymo kepenyse OATP1B1 ir eliminacijos pernašos baltymo kepenyse MRP2 substratas. Kartu skiriant absorbcijos pernašos baltymų inhibitorių (rifampicino, ciklosporino) arba eliminacijos pernašos baltymų inhibitorių (ritonaviro), gali padidėti sisteminė valsartano ekspozicija.

Dvigubas RAAS nuslopinimas AIIRA, AKF inhibitorių arba aliskireno

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, AIIRA ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kiti preparatai

Nenustatyta kliniškai reikšmingos sąveikos tarp vieno valsartano ir šių preparatų: cimetidino, varfarino, furozemido, digoksino, atenololio, indometacino, hidrochlorotiazido, amlodipino, glibenklamido.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Amlodipinas

Amlodipino vartojimo moterų nėštumo metu saugumas nebuvo nustatytas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai vartojant dideles vaistinio preparato dozes (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu rekomenduojama skirti tik tada, kai nėra kito saugesnio gydymo arba kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Valsartanas

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių blokatorių rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Nėra informacijos apie Imprida vartojimą žindymo metu, todėl Imprida yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau iširtu dėl saugumo žindymo metu yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Vaisingumas

Klinikinių Imprida poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

Valsartanas

Girdoma ne didesnė kaip 200 mg/kg kūno svorio valsartano paros dozė nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių reprodukcinei veiklai nesukėlė. Tokia dozė yra 6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, perskaičiuojant mg/m² paviršiaus ploto (skaičiuojant laikyta, kad geriamoji paros dozė yra 320 mg, o pacientas sveria 60 kg).

Amlodipinas

Buvo pranešta apie kai kurių kalcio kanalų blokatoriais gydomų vyrų spermatozoidų galvutės pokyčius. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Imprida vartojantiems pacientams vairuojant ir valdant mechanizmus negalima pamiršti, kad preparatas kartais gali sukelti svaigulį ir nuovargį.

Amlodipinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Jeigu amlodipiną vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Imprida saugumas buvo tiriamas penkių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 5 175 pacientai, 2 613 iš jų vartojo valsartano ir amlodipino derinį. Neigiamos reakcijos, kurios pasireiškė dažniausiai, buvo svarbios ar sunkios: nosiaryklės uždegimas, gripas, padidėjęs jautrumas, galvos skausmas, apalpinimas, ortostatinė hipotenzija, edema, vandenė, veido edema, periferinė edema, nuovargis, paraudimas, astenija ir karščio pylimas.

Lentelėje pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujami reiškiniai išvardyti pagal dažnį, naudojant tokią skalę: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis		
		Imprida	Amlodipinas	Valsartanas
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas	Dažni	--	--
	Gripas	Dažni	--	--
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija ir hematokritas	--	--	Dažnis nežinomas
	Leukopenija	--	Labai reti	--
	Neutropenija	--	--	Dažnis nežinomas
	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura	--	Labai reti	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	Nedažni	--	--
	Hiperkalciemija	Nedažni	--	--
	Hiperglikemija	--	Labai reti	--
	Hiperlipidemija	Nedažni	--	--
	Hiperurikemija	Nedažni	--	--
	Hipokalemija	Dažni	--	--
	Hiponatremija	Nedažni	--	--
Psichikos sutrikimai	Depresija	--	Nedažni	--
	Nerimas	Reti	--	--
	Nemiga ar miego sutrikimai	--	Nedažni	--
	Svyruojanti nuotaika	--	Nedažni	--
	Sumišimas	--	Reti	--

Nervų sistemos sutrikimai	Sutrikusi koordinacija	Nedažni	--	--
	Svaigulys	Nedažni	Dažni	--
	Su kūno padėtimi ar fiziniu krūviu susijęs svaigulys	Nedažni	--	--
	Sutrikęs skonio pojūtis	--	Nedažni	--
	Ekstrapiramidinės sistemos sutrikimo sindromas	--	Dažnis nežinomas	--
	Galvos skausmas	Dažni	Dažni	--
	Padidėjęs raumenų tonusas	--	Labai reti	--
	Parestezija	Nedažni	Nedažni	--
	Periferinė neuropatija, neuropatija	--	Labai reti	--
	Somnolencija	Nedažni	Dažni	--
	Sinkopė	--	Nedažni	--
	Tremoras	--	Nedažni	--
	Hipestezija	--	Nedažni	--
Akių sutrikimai	Regėjimo sutrikimai	Reti	Nedažni	--
	Regėjimo sutrikimas (silpnas regėjimas)	Nedažni	Nedažni	--
Ausų ir labirintų sutrikimai	Spengimas ausyse	Reti	Nedažni	--
	Galvos sukimasis (<i>vertigo</i>)	Nedažni	--	Nedažni
Širdies sutrikimai	Palpitacijos	Nedažni	Dažni	--
	Sinkopė	Reti	--	--
	Tachikardija	Nedažni	--	--
	Širdies aritmijos (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)	--	Labai reti	--
	Miokardo infarktas	--	Labai reti	--
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas	--	Dažni	--
	Hipotenzija	Reti	Nedažni	--
	Ortostatinė hipotenzija	Nedažni	--	--
	Vaskulitas	--	Labai reti	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Nedažni	Labai reti	Nedažni
	Dusulys	--	Nedažni	--
	Ryklės ir gerklų skausmas	Nedažni	--	--
	Rinitas	--	Nedažni	--
Virškinimo trakto sutrikimai	Nemalonus pojūtis pilve, viršutinės pilvo dalies skausmas	Nedažni	Dažni	Nedažni
	Pakitusi žarnyno motorika	--	Nedažni	--
	Vidurių užkietėjimas	Nedažni	--	--
	Viduriavimas	Nedažni	Nedažni	--
	Burnos sausmė	Nedažni	Nedažni	--
	Dispepsija	--	Nedažni	--
	Gastritas	--	Labai reti	--
	Dantenų hiperplazija	--	Labai reti	--
	Pykinimas	Nedažni	Dažni	--
	Pankreatitas	--	Labai reti	--
	Vėmimas	--	Nedažni	--

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, įskaitant padidėjusią bilirubino koncentraciją kraujyje	--	Labai reti*	Dažnis nežinomas
	Hepatitis	--	Labai reti	--
	Intrahepatinė cholestazė, gelta	--	Labai reti	--
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	--	Nedažni	--
	Angioneurozinė edema	--	Labai reti	Dažnis nežinomas
	Buliozinis (pūslinis) dermatitas	--	--	Dažnis nežinomas
	Eritema	Nedažni	--	--
	Daugiaformė eritema	--	Labai reti	--
	Egzantema	Reti	Nedažni	--
	Sustiprėjęs prakaitavimas	Reti	Nedažni	--
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	--	Nedažni	--
	Niežėjimas	Reti	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Purpura	--	Nedažni	--
	Bėrimas	Nedažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Pakitusi odos spalva	--	Nedažni	--
	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos	--	Labai reti	--
	Eksfoliacinis dermatitas	--	Labai reti	--
	Stevens-Johnson sindromas	--	Labai reti	--
	Kvinkės edema	--	Labai reti	--
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Nedažni	Nedažni	--
	Nugaros skausmas	Nedažni	Nedažni	--
	Šnarių patinimas	Nedažni	--	--
	Raumenų spazmai	Reti	Nedažni	--
	Raumenų skausmai	--	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Kulkšnių patinimas	--	Dažni	--
	Sunkumo pojūtis	Reti	--	--
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	--	--	Dažnis nežinomas
	Sutrikęs šlapinimasis	--	Nedažni	--
	Nikturija	--	Nedažni	--
	Polakiurija	Reti	Nedažni	--
	Poliurija	Reti	--	--
	Inkstų nepakankamumas ir veiklos sutrikimas	--	--	Dažnis nežinomas

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Impotencija	--	Nedažni	--
	Erekcijos disfunkcija	Reti	--	--
	Ginekomastija	--	Nedažni	--
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Dažni	Nedažni	--
	Diskomfortas, bendras negalavimas	--	Nedažni	--
	Nuovargis	Dažni	Dažni	Nedažni
	Veido edema	Dažni	--	--
	Paraudimas, karščio pylimas	Dažni	--	--
	Ne kardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmas	--	Nedažni	--
	Edema	Dažni	Dažni	--
	Periferinė edema	Dažni	--	--
	Skausmas	--	Nedažni	--
	Įdubimo tipo edema	Dažni	--	--
Tyrimai	Padidėjusi kalio koncentracija kraujyje	--	--	--
	Padidėjęs kūno svoris	--	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Sumažėjęs kūno svoris	--	Nedažni	--

* Dažniausiai susijęs su cholestaze

Papildoma informacija apie derinį

Periferinės edemos, žinomo amlodipino nepageidaujamo poveikio, dažnis paprastai buvo mažesnis stebimų pacientų, gydomų amlodipino ir valsartano deriniu, tarpe negu pacientų, gydomų tik amlodipinu. Dvigubai aklių, kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu periferinės edemos pasireiškimo dažnis, priklausomai nuo dozės, buvo sekantis:

Pacientai, kuriems pasireiškė periferinė edema (%)		Valsartanas (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipinas (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Pagrindinis periferinės edemos pasireiškimo dažnis buvo 5,1 %, panašiai vienodas visoms dozėms, gydant amlodipino ir valsartano deriniu.

Papildoma informacija apie atskirus derinio komponentus

Nepageidaujamos reakcijos, anksčiau pasireiškusios vartojant atskirus derinio komponentus (amlodipiną ar valsartaną), gali pasireikšti kaip nepageidaujamos reakcijos ir vartojant Imprida, net tuomet, kai jų nebuvo stebėta klinikinių tyrimų metu arba vaistui patekus į rinką.

Amlodipinas

<i>Dažni</i>	Somnolencija, svaigulys, palpitacijos, pilvo skausmas, pykinimas, kulkšnių patinimas.
<i>Nedažni</i>	Nemiga, nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą), depresija, drebulys, skonio pojūčio pokytis, apalpinimas, hipostezija, regėjimo sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi akyse), spengimas ausyse, hipotenzija, dusulys, rinitas, vėmimas, dispepsija, alopecija, raudonė, odos spalvos pokytis, prakaitavimo sustiprėjimas, niežėjimas, egzantema, mialgija, raumenų mėšlungis, skausmas, šlapinimosi sutrikimas, šlapinimosi padažnėjimas, impotencija, ginekomastija, krūtinės skausmas, negalavimas, kūno masės padidėjimas, kūno masės sumažėjimas.
<i>Reti</i>	Konfūzija.
<i>Labai reti</i>	Leukopenija, trombocitopenija, alerginės reakcijos, hiperglikemija, hipertenzija, periferinė neuropatija, miokardo infarktas, aritmija (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą), vaskulitas, pankreatitas, gastritas, dantenu hiperplazija, hepatitas, gelta, kepenų fermentų suaktyvėjimas*, angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, Stivenso ir Džonsono sindromas, Kvinkės edema, padidėjęs jautrumas šviesai.

* Dažniausiai susijęs su cholestaze.

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Valsartanas

<i>Dažnis</i>	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs hematokritas, neutropenija, trombocitopenija, padidėjusi kalio koncentracija serume, padidėjusi kepenų funkcijos rodiklių koncentracija (įskaitant padidėjusi bilirubino kiekį serume), inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas, padidėjusi kreatinino koncentracija serume, angioneurozinė edema, raumenų skausmas, vaskulitas, padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant seruminę ligą.
---------------	---

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Imprida perdozavimo atvejų nebuvo. Svarbiausi valsartano perdozavimo simptomai gali būti ryški hipotenzija ir svaigulys. Perdozavus amlodipino gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Registruota ryškios ir potencialiai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos, galinčios sąlygoti šoką ar mirtį, atvejų.

Gydymas

Jei vaisto išgerta neseniai, spręsti dėl vėmimo sukėlimo ar skrandžio plovimo. Tyrimai su sveikais savanoriais parodė, kad iškart ar praėjus ne daugiau kaip dviem valandoms po amlodipino pavartojimo išgerta aktyvinta anglis reikšmingai sumažina vaisto absorbcijos greitį. Jei dėl Imprida perdozavimo pasireiškė klinikai reikšminga hipotenzija, reikia imtis veiksmingų širdies ir kraujagyslių funkcijos palaikymo priemonių, įskaitant nuolatinį širdies ir kvėpavimo funkcijos sekimą, galūnių pakėlimą aukščiau ir kraujo tūrio bei išskiriamą šlapimo kiekio sekimą. Kraujagyslių tonusą ir kraujo spaudimą atstatyti gali padėti kraujagysles sutraukiantys preparatai, jei jiems vartoti nėra kontraindikacijų. Poveikiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gliukonato.

Nei valsartanas, nei amlodipinas neturėtų būti pašalinami hemodializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai, veikiantys renino ir angiotenzino sistemą; angiotenzino II antagonistai, deriniai; angiotenzino II antagonistai ir kalcio kanalų blokatoriai, ATC kodas – C09DB01

Imprida sudėtyje yra du antihipertenziniai junginiai, kurių veikimo mechanizmai papildo vienas kitą mažinant kraujo spaudimą pirmine hipertenzija sergantiems pacientams: amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių klasei, o valsartanas - angiotenzino II antagonistų klasei. Kartu vartojant šias medžiagas, jų antihipertenzinis poveikis sumuojasi, todėl kraujospūdis mažėja labiau, nei vartojant vieną kurį nors iš šių komponentų atskirai.

Amlodipinas ir valsartanas

Amlodipino ir valsartano derinio terapinės dozės sukelia nuo dozės priklausomą, vienas kitą papildantį antihipertenzinį poveikį. Vienkartinės derinio dozės sukeltas antihipertenzinis poveikis išliko 24 valandas.

Placebu kontroliuojami klinikiniai tyrimai

Dviejų placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu Imprida vieną kartą per parą vartojo daugiau kaip 1 400 hipertenzija sergančių pacientų. Tyrimuose dalyvavo suaugę pacientai, kurie sirgo nesunkia ar vidutinio sunkumo nekomplikuota pirmine hipertenzija (vidutinis diastolinis kraujospūdis sėdint ≥ 95 ir < 110 mmHg). Tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė kardiovaskulinė rizika – širdies nepakankamumas, I tipo cukrinis diabetas ar blogai kontroliuojamas II tipo cukrinis diabetas, per paskutinius metus buvęs miokardo infarktas ar insultas.

Veikliuoju preparatu kontroliuojami klinikiniai tyrimai, įtraukiant pacientus, kuriems monoterapija buvo neveiksminga

Daugiacentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, paralelinių grupių tyrimas parodė, kad pacientų populiacijoje, kuriems anksčiau pakankamo poveikio nesukėlė gydymas 160 mg valsartano, kraujospūdis normalizavosi (tyrimo pabaigoje diastolinis kraujospūdis sėdint < 90 mmHg) 75 % pacientų, vartojusių 10 mg amlodipino ir 160 mg valsartano, bei 62 % pacientų, vartojusių 5 mg amlodipino ir 160 mg valsartano, lyginant su 53 % pacientų, kurie ir toliau vartojo 160 mg valsartano. Papildomai paskyrus 10 mg ir 5 mg amlodipino, sistolinis/diastolinis kraujospūdis papildomai sumažėjo atitinkamai 6,0/4,8 mmHg ir 3,9/2,9 mmHg, lyginant su pacientais, kurie ir toliau vartojo tik 160 mg valsartano.

Daugiacentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, paralelinių grupių tyrimas parodė, kad pacientų populiacijoje, kuriems anksčiau pakankamo poveikio nesukėlė gydymas 10 mg amlodipino, kraujospūdis normalizavosi (tyrimo pabaigoje diastolinis kraujospūdis sėdint < 90 mmHg) 78 % pacientų, vartojusių 10 mg amlodipino ir 160 mg valsartano, lyginant su 67 % pacientų, kurie ir toliau vartojo 10 mg amlodipino. Papildomai paskyrus 160 mg valsartano, sistolinis/diastolinis kraujospūdis papildomai sumažėjo 2,9/2,1 mmHg, lyginant su pacientais, kurie ir toliau vartojo tik 10 mg amlodipino.

Imprida taip pat buvo tiriama veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 130 hipertenzija sirgusių pacientų, kurių vidutinis diastolinis kraujospūdis sėdint buvo ≥ 110 mmHg ir < 120 mmHg. Šiame tyrime (pradinis kraujospūdis buvo 171/113 mmHg) Imprida 5 mg/160 mg dozė, kuri buvo laipsniškai didinta iki 10 mg/160 mg dozės, kraujospūdį sėdint sumažino 36/29 mmHg, lyginant su 32/28 mmHg sumažėjimu, kurį sukėlė lizinoprilio/hidrochlorotiazido 10 mg/12,5 mg dozė, kuri buvo laipsniškai didinta iki 20 mg/12,5 mg.

Dviejų ilgalaikių stebėjimo tyrimų metu Imprida sukeliamas poveikis išliko nepakitęs daugiau kaip metus. Staigus Imprida vartojimo nutraukimas nesukėlė greito kraujospūdžio didėjimo.

Amžius, lytis, rasė ar kūno masės indeksas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $<30 \text{ kg/m}^2$) Imprida poveikio neįtakoja.

Imprida buvo tirtas tik hipertenzija sergančių pacientų populiacijoje. Valsartano tyrime dalyvavo miokardo infarktą patyrę pacientai ir sergantieji širdies nepakankamumu. Amlodipino tyrime dalyvavo sergantieji stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografijos metu patvirtinta koronarinių arterijų liga.

Amlodipinas

Imprida komponentas – amlodipinas - slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų. Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliamu poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakojo filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Vartojimas hipertenziją sergantiems pacientams

Buvo atliktas rando nizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinio ir lipidų kiekį mažinančio gydymo klinikiniu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – ALLHAT*); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškęs miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija $<35 \text{ mg/dl}$ arba $<0,906 \text{ mmol/l}$ (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireišimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamąsias baigtis, širdies nepakankamumo pasireišimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupę (atitinkamai 10,2 % ir 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,02]; $p = 0,20$.

Valsartanas

Valsartanas yra veiklus išgertas. Jis stipriai ir specifiskai blokuoja angiotenzinui II jautrius receptorių. Preparatas selektyviai veikia AT_1 receptorių, nuo kurių priklauso angiotenzino II sukeliamas poveikis. Valsartanu užblokavus AT_1 receptorių, kraujo plazmoje gali padaugėti angiotenzino II, kuris gali stimuliuoti neužblokuotus AT_2 receptorių. Juos stimuliuojant, sukeliamas priešingas poveikis nei pasireiškiantis, stimuliuojant AT_1 receptorių. Valsartanas AT_1 receptorių kaip dalinis agonistas neveikia, AT_1 receptoriams jo afinitetas yra daug (maždaug 20 000 kartų) didesnis negu AT_2 receptoriams.

AKF, dar vadinamo kinaze II, kuris angiotenziną I verčia angiotenzinu II bei ardo bradikininą, valsartanas neslopina. Kadangi angiotenzino II antagonistai neveikia AKF ir neaktyvuoja bradikininą ar substancijos P, jie neturėtų sukelti kosulio. Klinikinių tyrimų metu valsartano poveikis buvo lyginamas su AKF inhibitorių sukeliamu poveikiu. Gauti rezultatai rodo, kad valsartano vartojantiems pacientams sausas kosulys pasireiškia daug rečiau ($p < 0,05$), negu gydomiems AKF inhibitoriais (atitinkamai 2,6 % ir 7,9 %). Klinikinių tyrimų metu iš valsartano vartojusių ligonių, kuriems anksčiau AKF inhibitoriai buvo sukėlę sausą kosulį, kosulys prasidėjo 12,5 % vartojusių valsartaną ir 19% vartojusių tiazidinių diuretikų, lyginant su 68,5 % vartojusių AKF inhibitorių ($p < 0,05$). Valsartanas prie kitiems hormonams jautrių receptorių arba jonų srovės kanalų, darančių svarbią įtaką širdies ir kraujagyslių funkcijos reguliavimui, nesijungia ir jų neblokuoja.

Hipertenzija sergantiems ligoniams valsartanas mažina kraujospūdį, tačiau pulso dažniui įtakos nedaro.

Daugumai pacientų išgėrus vienkartinę dozę, antihipertenzinis poveikis pasireiškia per 2 valandas, labiausiai kraujospūdis mažėja per 4-6 valandas. Antihipertenzinis poveikis trunka 24 valandas nuo išgėrimo. Vartojant kartotines bet kokio dydžio rekomenduojamas dozes, kraujospūdis labiausiai sumažėja paprastai per 2-4 savaites, toks poveikis išlieka ilgalaikio gydymo metu. Valsartano vartojimą nutraukus staiga, staigus kraujospūdžio padidėjimo ar kitokių nepageidaujamų reiškinių neatsiranda.

Kiti preparatai: dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir AIIRA derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir AIIRA.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir AIIRA.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba AIIRA. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tiesinis pobūdis

Amlodipino ir valsartano farmakokinetika yra linijinė.

Amlodipinas ir valsartanas

Išgėrus Imprida, didžiausia valsartano ir amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per, atitinkamai, 3 valandas ir 6-8 valandas. Imprida absorbcijos greitis ir dydis yra toks pats, kaip ir vartojant valsartaną ir amlodipiną atskiromis tabletėmis.

Amlodipinas

Absorbcija: Išgėrus terapinę vieno amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandas. Absoliutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas: Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje esančio vaisto yra susijungę su plazmos baltymais.

Biotransformacija: Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais.

Eliminacija: Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas. Dešimt procentų nepakitusio amlodipino ir 60 % amlodipino metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Valsartanas

Absorbcija: Išgėrus vieno valsartano dozę, didžiausia valsartano koncentracija plazmoje pasiekama per 2-4 valandas. Vidutinis absoliutus biologinis valsartano prieinamumas yra 23 %. Maistas mažina valsartano ekspoziciją (apskaičiuotą pagal AUC) maždaug 40 %, o didžiausią koncentraciją plazmoje (C_{max}) - maždaug 50 %, nors praėjus maždaug 8 valandoms nuo vaisto išgėrimo, valsartano koncentracija plazmoje būna panaši valgusių ir nevalgusių tiriamųjų grupėse. Nors AUC sumažėja, bet terapinis vaisto poveikis klinikai reikšmingai nemažėja, todėl valsartaną galima vartoti valgio metu ir tarp valgių.

Pasiskirstymas: Sušvirkštus į veną, valsartano pasiskirstymo tūris tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, yra maždaug 17 l, tai rodo, kad tik nedidelis kiekis valsartano pasiskirsto audiniuose. Didelė dalis valsartano jungiasi su serumo baltymais (94-97 %), daugiausiai su serumo albuminiais.

Biotransformacija: Valsartano transformuojama nedaug, kadangi tik apie 20 % dozės nustatoma metabolitų pavidalu. Hidroksi- metabolitų kraujo plazmoje būna mažai (mažiau negu 10 % valsartano AUC). Farmakologinio poveikio šis metabolitas nesukelia.

Eliminacija: Valsartano kinetika yra daugiaekspONENTė (α fazės metu pusinės eliminacijos periodas yra <1 val., β fazės metu - maždaug 9 val.). Didžioji dalis valsartano išsiskiria su išmatomis (maždaug 83 % dozės) ir šlapimu (maždaug 13 % dozės), daugiausiai nepakitusio preparato pavidalu. Po injekcijos į veną, valsartano plazmos klirensas yra apie 2 l/val., o inkstų klirensas – 0,62 l/val. (apie 30 % bendrojo klirenso). Valsartano pusinės eliminacijos periodas yra 6 valandos.

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija (jaunesni nei 18 metų)

Duomenų apie farmakokinetiką vaikų populiacijoje nėra.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Laikas, per kurį pasiekama didžiausia vaisto koncentracija plazmoje, yra panašus ir jaunų, ir senyvų pacientų populiacijose. Senyvų pacientų amlodipino klirensas mažėja, todėl didėja plotas po kreive (AUC) ir pusinės eliminacijos periodas. Vidutinė sisteminė valsartano AUC senyvų žmonių organizme yra 70 % didesnė, lyginant su jaunais, todėl reikia atsargiai didinti dozę.

Inkstų pažeidimas

Inkstų pažeidimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos. Kaip ir manyta, koreliacijos tarp inkstų funkcijos ir valsartano sisteminės ekspozicijos nenustatyta, kadangi šio junginio inkstų klirensas sudaro tik 30 % bendrojo plazmos klirenso.

Kepenų pažeidimas

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC didėja maždaug 40-60 %. Vidutiniškai pacientų, sergančių nesunkia ar vidutinio sunkumo kepenų liga, valsartano ekspozicija (nustatoma pagal AUC) yra dvigubai didesnė nei sveikų savanorių (suderinus pagal amžių, lytį ir kūno masę). Kepenų liga sergantiems pacientams vaisto skirti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Amlodipinas/Valsartanas

Klinikai gali turėti reikšmės toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nepasireiškusios klinikinių tyrimų metu:

Žiurkių patinams buvo stebėti histopatologiniai skrandžio liaukų uždegimo požymiai, kai ekspozicija jų organizme buvo maždaug 1,9 karto (valsartano) ir 2,6 karto (amlodipino) didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano ir 10 mg amlodipino dozes. Ekspozicijai didėjant, ir patelėms, ir patinams stebėtas opų ir erozijų atsiradimas. Panašūs pokyčiai stebėti grupėje, kuriai skirtas tik valsartanas (ekspozicija 8,5-11,0 kartų didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano dozę).

Inkstų kanalėlių bazofilijos ar hialinizacijos, išsiplėtimo ir pažeidimų, taip pat intersticinio audinio limfocitinio uždegimo ar arteriolių hipertrofijos atvejų dažnis ir sunkumas didėjo, kai ekspozicija buvo 8-13 kartų (valsartano) ir 7-8 kartus (amlodipino) didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano ir 10 mg amlodipino dozes. Panašūs pokyčiai stebėti grupėje, kuriai skirtas tik valsartanas (ekspozicija 8,5-11,0 kartų didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano dozę).

Žiurkių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimo metu nustatyta, kad išsiplėtusių šlapimtakių, blogai išsivysčiusių krūtinkaulių ir nesukaulėjusių priešakinių letenų pirštikaulių dažnis didėjo, kai ekspozicija buvo maždaug 12 kartų (valsartano) ir 10 kartų (amlodipino) didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano ir 10 mg amlodipino dozes. Išsiplėtę šlapimtakiai stebėti grupėje, kuriai skirtas tik valsartanas (ekspozicija buvo 12 kartų didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano dozę). Šio tyrimo metu stebėti toksiniai reiškiniai motinai buvo nesunkūs (vidutinio sunkumo kūno masės sumažėjimas). Jokio pastebimo poveikio vystymuisi nebuvo registruota, kai ekspozicija buvo 3 kartus (valsartano) ir 4 kartus (amlodipino) didesnė už klinikinę ekspoziciją (nustatomą pagal AUC).

Nenustatyta šių junginių mutageninio, klastogeninio ar karcinogeninio poveikio.

Amlodipinas

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiavus mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paros ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg/per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiavus mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vislumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato doze, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiavus mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatytas mažesnis spermos tankis ir subrendusių spermatozoidų bei Sertoli ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalų vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozes, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms, panašiai kaip ir žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydomąją dozę žmogui, apskaičiavus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Valsartanas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeninio ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Skiriant toksines dozes vaikingoms žiurkėms (600 mg/kg per parą) paskutinėmis nėštumo dienomis ir laktacijos metu, jauniklių išgyvenimas buvo mažesnis, jie priaugo mažiau svorio, jų vystymasis buvo lėtesnis (ausies kaušelio atsiskyrimas ir ausies kanalo atsidarymas) (žr. 4.6 skyrių). Ši dozė žiurkėms (600 mg/kg per parą) yra maždaug 18 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę žmogui, jei remiamasi mg/m² matavimu (skaičiuojant 60 kg svorio pacientei, gautųsi 320 mg paros dozė).

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu žiurkėms, kurioms buvo skirta didelė (200–600 mg/kg kūno svorio) valsartano dozė, sumažėjo eritrocitų parametrai (eritrocitų ir hemoglobino kiekis, hematokrito rodmenys), pakito inkstų hemodinamika (šiek tiek padidėjo šlapalo kiekis kraujyje, patinams atsirado inkstų kanalėlių hiperplazija ir bazofilija). Šios dozės žiurkėms (200 mg/kg kūno svorio ir 600 mg/kg kūno svorio per parą) yra maždaug 6 ir 18 kartų didesnės už rekomenduojamą dozę žmogui, perskaičiuojant mg/m² paviršiaus ploto (skaičiuojant 60 kg svorio pacientei, gautųsi 320 mg paros dozė).

Mažosioms beždžionėms (marmozetėms) panašios dozės sukėlė panašų, tačiau stipresnį, poveikį, ypač inkstams (pasireiškė nefropatija, padidėjęs šlapalo ir kreatinino kiekis kraujyje), negu žiurkėms.

Abiejų rūšių gyvūnams atsirado jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofija. Manoma, jog minėti pokyčiai priklauso nuo sukeliama farmakologinio valsartano poveikio, t. y. ilgalaikės hipotenzijos, ypač marmozetėms. Terapine doze gydant žmogų, tyrimo metu gauti duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofiją neturėtų būti reikšmingi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas A tipo

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

Tablečių plėvelė:

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E 171)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Makrogolis 4000

Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC lizdinės plokštelės. Vienoje lizdinėje plokštelėje 7, 10 arba 14 plėvele dengtų tablečių. Pakuotės po: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 arba 280 plėvele dengtų tablečių ir daugiadozės pakuotės po 280 (4x70 arba 20x14) plėvele dengtų tablečių.

PVC/PVDC perforuotos vienadozės lizdinės plokštelės. Vienoje lizdinėje plokštelėje 7, 10 arba 14 plėvele dengtų tablečių.

Pakuotės po: 56, 98 arba 280 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/009
EU/1/06/373/010
EU/1/06/373/011
EU/1/06/373/012
EU/1/06/373/013
EU/1/06/373/014
EU/1/06/373/015
EU/1/06/373/016
EU/1/06/373/028
EU/1/06/373/029
EU/1/06/373/030
EU/1/06/373/035
EU/1/06/373/038

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2007 m. sausio mėn. 17 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2012 m. sausio mėn. 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 10 mg/160 mg plėvėle dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvėle dengtoje tabletėje yra 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 160 mg valsartano.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvėle dengta tabletė

Šviesiai geltona, ovali, plėvėle dengta tabletė, vienoje jos pusėje įspausta “NVR”, kitoje - “UIC”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės hipertenzijos gydymas.

Imprida skirtas suaugusiems, kurių kraujospūdžio kontrolei nepakanka gydymo vien tik amlodipinu arba valsartanu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Imprida dozė yra viena tabletė per parą.

Imprida 10 mg/160 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdžio kontrolei nepakanka gydymo vien tik 10 mg amlodipino arba 160 mg valsartano, arba gydymo Imprida 5 mg/160 mg.

Imprida galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Rekomenduojama laipsniškai didinti kiekvieno komponento (t.y. amlodipino ir valsartano) dozę, prieš pradėdant gydyti fiksuotų dozių vaistų deriniu. Jei klinikinė situacija leidžia, galima gydymą vienu vaistu iš karto keisti gydymu fiksuotų dozių vaistų deriniu.

Valsartaną ir amlodipiną atskiromis tabletėmis ar kapsulėmis vartoję pacientai, gali pradėti vartoti Impridą, kurio sudėtyje yra tos pačios šių veikliųjų medžiagų dozės.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nėra klinikinių duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Imprida Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Kai yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama sekti kalio ir kreatinino kiekį.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Imprida negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas ar tulžies takų obstrukcija, Imprida skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra su tulžies staze nesusijęs lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama valsartano paros dozė yra 80 mg. Amlodipino dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, nebuvo nustatytos. Hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, pereinant prie tinkamo gydymo amlodipinu ar Imprida (žr. 4.1 skyrių), atitinkamai reikia skirti mažiausią esančią monoterapinę amlodipino ar amlodipino komponento derinyje dozę.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Senyviems pacientams dozė didinti atsargiai. Hipertenzija sergantiems senyviems pacientams pereinant prie tinkamo gydymo amlodipinu ar Imprida (žr. 4.1 skyrių), reikia atitinkamai skirti mažiausią esančią monoterapinę amlodipino ar amlodipino komponento derinyje dozę.

Vaikų populiacija

Imprida saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Rekomenduojama Imprida užgerti vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, dihidropiridino dariniais arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, biliarinė kepenų cirozė, tulžies stazė.
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi ($GFG < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), Imprida negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Sunki hipotenzija.
- Šokas (įskaitant kardiogeninį šoką).
- Kairiojo širdies skilvelio išvarymo trakto obstrukcija (pvz., hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija ar didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozė).
- Širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto, esant nestabiliai hemodinamikai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas hipertenzinės krizės atveju nebuvo nustatytas.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių blokatoriumi (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustatius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Natrio ir (arba) skysčių trūkumas organizme

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu 0,4 % nekomplikuota hipotenzija sirgusių pacientų, gydytų Imprida, pasireiškė ryški hipotenzija. Pacientams, kurių renino ir angiotenzino sistema yra aktyvuota (pvz., pacientams, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių trūkumas dėl didelės diuretikų dozės vartojimo), ir, kurie vartoja angiotenzino receptorių blokatorius, gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Prieš pradėdant gydyti Imprida rekomenduojama koreguoti šią būklę arba atidžiai stebėti pacientą.

Jei gydymo Imprida metu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti aukštieklį ir, jei reikia, paskirti fiziologinio tirpalo infuziją į veną. Kai kraujospūdis stabilizuojasi, gydymą galima tęsti.

Hiperkaliemija

Kalio papildų, kalį tausojančių diuretikų, druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio, bei kitokių kalio kiekį organizme didinančių vaistų (pvz., heparino) kartu vartoti reikia atsargiai, dažnai matuoti kalio koncentraciją kraujyje.

Inkstų arterijų stenozė

Imprida reikia atsargiai skirti hipertenzijai gydyti pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijų stenozė, kadangi šiems pacientams gali padidėti karbamido ir kreatinino koncentracijos serume.

Inkstų persodinimas

Šiuo metu saugaus Imprida vartojimo pacientams, kuriems neseniai persodintas inkstas, patirties nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Valsartanas daugiausiai šalinamas nepakitęs su tulžimi. Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme amlodipino pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, o AUC rodmenys didesni. Dozavimo rekomendacijos tokiems pacientams nebuvo nustatytos. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas ar tulžies latakų obstrukcija, Imprida skirti ypač atsargiai.

Asmenims, kuriems yra su tulžies staze nesusijęs lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, didesnės negu 80 mg paros dozės vartoti negalima.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kai yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($GFR > 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), Imprida dozės koreguoti nereikia. Kai yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama sekti kalio ir kreatinino kieki.

Pirminis hiperaldosteronizmas

Pacientų, kuriems yra pirminis hiperaldosteronizmas, angiotenzino II antagonistu valsartanu gydyti negalima, kadangi jų renino ir angiotenzino sistemą ištakoja pirminė liga.

Angioneurozinė edema

Valsartanu gydomiems pacientams pastebėta angioneurozinės edemos, įskaitant gerklų ir balso klosčių patinimo, dėl kurio pasireiškia kvėpavimo takų obstrukcija, ir (arba) veido, lūpų, ryklės ir (ar) liežuvio patinimo pasireiškimo atvejų. Kai kuriems iš šių pacientų jau anksčiau buvo pasireiškusi angioneurozinė edema vartojant kitų vaistinių preparatų, įskaitant AKF inhibitorius. Jei pasireiškia angioneurozinė edema, Imprida vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir šio vaistinio preparato pacientams daugiau neskirti.

Širdies nepakankamumas ir (ar) miokardo infarktą patyrę pacientai

Renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimas jautriems asmenims gali pasunkinti inkstų funkcijos pakiūmīs. Sunkiū širdies nepakankamumu sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija gali priklausyti nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo, gydymas AKF inhibitoriais buvo susijęs su oligurija ir (arba) progresuojančia azotemija, retais atvejais – su ūminiu inkstų nepakankamumu ir (ar) mirtimi. Panašų poveikį sukelia ir valsartanas. Tiriant pacientų, kuriems yra širdies nepakankamumas ar kurie patyrė miokardo infarktą, būklę visada reikia įvertinti inkstų funkciją.

Ilgalaikio placebo kontroliuojamo amlodipino tyrimo (PRAISE-2) metu, III ir IV stadijos pagal NYHA (*angl.* New York Heart Association Classification) ne išemijos sukeltu širdies nepakankamumu sirgusiems pacientams amlodipinas didino plaučių edemos atvejų dažnį, bet pasunkėjusio širdies nepakankamumo atvejų dažnio, lyginant su placebo grupe, reikšmingai nedidino.

Kalcio kanalų blokatorius, įskaitant amlodipiną, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, nes jie gali ateityje didinti kardiovaskulinių reiškinių riziką ir mirtingumą.

Aortos ar mitralinė stenozė

Jeigu yra mitralinė stenozė ar reikšminga aortos stenozė, kuri nėra didelio laipsnio, Imprida, kaip ir kitais kraujagysles plečiančiais vaistais, reikia gydyti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorius, AIIRA ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, AIIRA ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentraciją bei kraujospūdį. Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir AIIRA.

Imprida buvo tirtas tik hipertenzija sergančių pacientų populiacijoje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Deriniui būdinga sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta su Imprida ir kitais vaistiniais preparatais.

Atkreipti dėmesį į šiuos derinius

Kiti antihipertenziniai vaistai

Dažniausiai vartojami antihipertenziniai vaistai (pvz., alfa adrenoblokatoriai, diuretikai) ir kiti vaistiniai preparatai, galintys sukelti nepageidaujamą hipotenzinį poveikį (pvz., tricikliai antidepresantai, alfa adrenoblokatoriai gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti) gali stiprinti antihipertenzinį derinio poveikį.

Su amlodipinu susijusi sąveika

Nerekomenduojama vartoti kartu su

Greipfrutais ar greipfrutų sultimis

Amlodipino nerekomenduojama skirti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis vaisto prieinamumas ir dėl to pasireikšti stipresnis kraujospūdį mažinantis poveikis.

Atsargiai vartoti kartu su

CYP3A4 inhibitoriais

Amlodipiną vartojant kartu su stipraus ir vidutinio stiprumo poveikio CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, makrolidų grupės antibiotikais, pavyzdžiui, eritromicinu ar klaritromicinu, verapamiliu ar diltiazemu) gali reikšmingai padidėti amlodipino ekspozicija. Klinikinė tokių farmakokinetikos pokyčių reikšmė gali būti didesnė senyviems pacientams, todėl gali prireikti stebėti paciento klinikinę būklę ir keisti dozę.

CYP3A4 induktoriais (priešepilepsiniai preparatai [pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, fosfenitoinas, primidonas], rifampicinas, jonažolės preparatai)

Duomenų apie CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų poveikį amlodipinui nėra. Kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: rifampicinu, jonažole [*Hypericum perforatum*]) vartojamo amlodipino koncentracija plazmoje gali sumažėti. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais reikia atsargiai.

Simvastatinu

Kartotines 10 mg amlodipino dozes vartojant kartu su 80 mg simvastatino, pastarojo ekspozicija padidėjo 77 %, lyginant su šiuo rodikliu vartojant vien simvastatino. Amlodipino vartojantiems pacientams rekomenduojama vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę per parą.

Dantrolenu (infuzija)

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, pavartojus verapamilio ir dantroleno į veną, pasireiškė su hiperkalemija susijęs mirtinas skilvelių virpėjimas ir ūminis kardiovaskulinės funkcijos nepakankamumas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu vartoti kalcio kanalų blokatorių (pvz., amlodipino) pacientams, kuriems yra piktybinės hipertermijos rizika, ir piktybinei hipertermijai gydyti.

Atkreipti dėmesį į šiuos derinius

Kiti preparatai

Klinikinių sąveikos tyrimų duomenimis, amlodipinas neveikė atorvastatino, digoksino, varfarino ar ciklosporino farmakokinetikos.

Su valsartanu susijusi sąveika

Nerekomenduojama vartoti kartu su

Ličiu

Skiriant litį kartu su angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių antagonistais, įskaitant valsartaną, stebėtas laikinas ličio koncentracijos serume ir toksiškumo padidėjimas. Todėl jų vartojant kartu, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio koncentraciją serume. Jeigu su Imprida taip pat yra vartojama diuretikų, toksinio ličio poveikio rizika gali dar labiau padidėti.

Kalį tausojančiais diuretikais, kalio papildais, druskų pakaitalais, kuriuose yra kalio, bei kitokiais kalio kiekį organizme didinančiais vaistais

Jeigu kartu su valsartanu reikia skirti kalio koncentraciją veikiantį medicininį preparatą, rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją plazmoje.

Atsargiai vartoti kartu su

Nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (>3 g per parą) bei neselektyviais NVNU

Angiotenzino II antagonistų vartojant kartu su NVNU, gali mažėti antihipertenzinis poveikis. Be to, kartu vartojant angiotenzino II antagonistų ir NVNU, gali padidėti inkstų funkcijos blogėjimo ir kalio koncentracijos serume padidėjimo rizika. Todėl gydymo pradžioje rekomenduojama stebėti inkstų funkciją, pacientas turi vartoti pakankamai skysčių.

Absorbcijos pernašos baltymų inhibitoriais (rifampicinu, ciklosporinu) ir eliminacijos pernašos baltymų inhibitoriais (ritonaviru)

In vitro atlikto tyrimo su žmogaus kepenų audiniais rezultatai rodo, kad valsartanas yra absorbcijos pernašos baltymo kepenyse OATP1B1 ir eliminacijos pernašos baltymo kepenyse MRP2 substratas. Kartu skiriant absorbcijos pernašos baltymų inhibitorių (rifampicino, ciklosporino) arba eliminacijos pernašos baltymų inhibitorių (ritonaviro), gali padidėti sisteminė valsartano ekspozicija.

Dvigubas RAAS nuslopinimas vartojant AIIRA, AKF inhibitorių arba aliskireno

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, AIIRA ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kiti preparatai

Nenustatyta kliniškai reikšmingos sąveikos tarp vieno valsartano ir šių preparatų: cimetidino, varfarino, furozemido, digoksino, atenololio, indometacino, hidrochlorotiazido, amlodipino, glibenklamido.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Amlodipinas

Amlodipino vartojimo moterų nėštumo metu saugumas nebuvo nustatytas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai vartojant dideles vaistinio preparato dozes (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu rekomenduojama skirti tik tada, kai nėra kito saugesnio gydymo arba kai pati liga kelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

Valsartanas

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių blokatorių rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Nėra informacijos apie Imprida vartojimą žindymo metu, todėl Imprida yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau iširtu dėl saugumo žindymo metu yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Vaisingumas

Klinikinių Imprida poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

Valsartanas

Girdoma ne didesnė kaip 200 mg/kg kūno svorio valsartano paros dozė nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių reprodukcinei veiklai nesukėlė. Tokia dozė yra 6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, perskaičiuojant mg/m² paviršiaus ploto (skaičiuojant laikyta, kad geriamoji paros dozė yra 320 mg, o pacientas sveria 60 kg).

Amlodipinas

Buvo pranešta apie kai kurių kalcio kanalų blokatoriais gydomų vyrų spermatozoidų galvutės pokyčius. Nepakanka klinikinių duomenų, kad būtų galima nustatyti amlodipino įtaką vaisingumui. Vieno tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Imprida vartojantiems pacientams vairuojant ir valdant mechanizmus negalima pamiršti, kad preparatas kartais gali sukelti svaigulį ir nuovargį.

Amlodipinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Jeigu amlodipiną vartojančiam pacientui pasireiškia svaigulys, galvos skausmas, nuovargis ar pykinimas, gali sutrikti gebėjimas reaguoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Imprida saugumas buvo tiriamas penkių kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo 5 175 pacientai, 2 613 iš jų vartojo valsartano ir amlodipino derinį. Neigiamos reakcijos, kurios pasireiškė dažniausiai, buvo svarbios ar sunkios: nosiaryklės uždegimas, gripas, padidėjęs jautrumas, galvos skausmas, apalpinimas, ortostatinė hipotenzija, edema, vandenė, veido edema, periferinė edema, nuovargis, paraudimas, astenija ir karščio pylimas.

Lentelėje pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujami reiškiniai išvardyti pagal dažnį, naudojant tokią skalę: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis		
		Imprida	Amlodipinas	Valsartanas
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas	Dažni	--	--
	Gripas	Dažni	--	--
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija ir hematokritas	--	--	Dažnis nežinomas
	Leukopenija	--	Labai reti	--
	Neutropenija	--	--	Dažnis nežinomas
	Trombocitopenija, kartais pasireiškianti purpura	--	Labai reti	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	Nedažni	--	--
	Hiperkalciemija	Nedažni	--	--
	Hiperglikemija	--	Labai reti	--
	Hiperlipidemija	Nedažni	--	--
	Hiperurikemija	Nedažni	--	--
	Hipokalemija	Dažni	--	--
	Hiponatremija	Nedažni	--	--
Psichikos sutrikimai	Depresija	--	Nedažni	--
	Nerimas	Reti	--	--
	Nemiga ar miego sutrikimai	--	Nedažni	--
	Svyruojanti nuotaika	--	Nedažni	--
	Sumišimas	--	Reti	--

Nervų sistemos sutrikimai	Sutrikusi koordinacija	Nedažni	--	--
	Svaigulys	Nedažni	Dažni	--
	Su kūno padėtimi ar fiziniu krūviu susijęs svaigulys	Nedažni	--	--
	Sutrikęs skonio pojūtis	--	Nedažni	--
	Ekstrapiramidinės sistemos sutrikimo sindromas	--	Dažnis nežinomas	--
	Galvos skausmas	Dažni	Dažni	--
	Padidėjęs raumenų tonusas	--	Labai reti	--
	Parestezija	Nedažni	Nedažni	--
	Periferinė neuropatija, neuropatija	--	Labai reti	--
	Somnolencija	Nedažni	Dažni	--
	Sinkopė	--	Nedažni	--
	Tremoras	--	Nedažni	--
	Hipestezija	--	Nedažni	--
Akių sutrikimai	Regėjimo sutrikimai	Reti	Nedažni	--
	Regėjimo sutrikimas (silpnas regėjimas)	Nedažni	Nedažni	--
Ausų ir labirintų sutrikimai	Spengimas ausyse	Reti	Nedažni	--
	Galvos sukimasis (<i>vertigo</i>)	Nedažni	--	Nedažni
Širdies sutrikimai	Palpitacijos	Nedažni	Dažni	--
	Sinkopė	Reti	--	--
	Tachikardija	Nedažni	--	--
	Širdies aritmijos (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)	--	Labai reti	--
	Miokardo infarktas	--	Labai reti	--
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas	--	Dažni	--
	Hipotenzija	Reti	Nedažni	--
	Ortostatinė hipotenzija	Nedažni	--	--
	Vaskulitas	--	Labai reti	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Nedažni	Labai reti	Nedažni
	Dusulys	--	Nedažni	--
	Ryklės ir gerklų skausmas	Nedažni	--	--
	Rinitas	--	Nedažni	--
Virškinimo trakto sutrikimai	Nemalonus pojūtis pilve, viršutinės pilvo dalies skausmas	Nedažni	Dažni	Nedažni
	Pakitusi žarnyno motorika	--	Nedažni	--
	Vidurių užkietėjimas	Nedažni	--	--
	Viduriavimas	Nedažni	Nedažni	--
	Burnos sausmė	Nedažni	Nedažni	--
	Dispepsija	--	Nedažni	--
	Gastritas	--	Labai reti	--
	Dantenų hiperplazija	--	Labai reti	--
	Pykinimas	Nedažni	Dažni	--
	Pankreatitas	--	Labai reti	--
	Vėmimas	--	Nedažni	--

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, įskaitant padidėjusią bilirubino koncentraciją kraujyje	--	Labai reti*	Dažnis nežinomas
	Hepatitis	--	Labai reti	--
	Intrahepatinė cholestazė, gelta	--	Labai reti	--
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	--	Nedažni	--
	Angioneurozinė edema	--	Labai reti	Dažnis nežinomas
	Buliozinis (pūslinis) dermatitas	--	--	Dažnis nežinomas
	Eritema	Nedažni	--	--
	Daugiaformė eritema	--	Labai reti	--
	Egzantema	Reti	Nedažni	--
	Sustiprėjęs prakaitavimas	Reti	Nedažni	--
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	--	Nedažni	--
	Niežėjimas	Reti	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Purpura	--	Nedažni	--
	Bėrimas	Nedažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Pakitusi odos spalva	--	Nedažni	--
	Dilgėlinė ir kitos bėrimo formos	--	Labai reti	--
	Eksfoliacinis dermatitas	--	Labai reti	--
	Stevens-Johnson sindromas	--	Labai reti	--
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Kvinkės edema	--	Labai reti	--
	Artralgija	Nedažni	Nedažni	--
	Nugaros skausmas	Nedažni	Nedažni	--
	Šnarių patinimas	Nedažni	--	--
	Raumenų spazmai	Reti	Nedažni	--
	Raumenų skausmai	--	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Kulkšnių patinimas	--	Dažni	--
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Sunkumo pojūtis	Reti	--	--
	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	--	--	Dažnis nežinomas
	Sutrikęs šlapinimasis	--	Nedažni	--
	Nikturija	--	Nedažni	--
	Polakiurija	Reti	Nedažni	--
	Poliurija	Reti	--	--
	Inkstų nepakankamumas ir veiklos sutrikimas	--	--	Dažnis nežinomas

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Impotencija	--	Nedažni	--
	Erekcijos disfunkcija	Reti	--	--
	Ginekomastija	--	Nedažni	--
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Dažni	Nedažni	--
	Diskomfortas, bendras negalavimas	--	Nedažni	--
	Nuovargis	Dažni	Dažni	Nedažni
	Veido edema	Dažni	--	--
	Paraudimas, karščio pylimas	Dažni	--	--
	Ne kardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmas	--	Nedažni	--
	Edema	Dažni	Dažni	--
	Periferinė edema	Dažni	--	--
	Skausmas	--	Nedažni	--
	Įdubimo tipo edema	Dažni	--	--
Tyrimai	Padidėjusi kalio koncentracija kraujyje	--	--	--
	Padidėjęs kūno svoris	--	Nedažni	Dažnis nežinomas
	Sumažėjęs kūno svoris	--	Nedažni	--

* Dažniausiai susijęs su cholestaze

Papildoma informacija apie derinį

Periferinės edemos, žinomo amlodipino nepageidaujamo poveikio, dažnis paprastai buvo mažesnis stebimų pacientų, gydomų amlodipino ir valsartano deriniu, tarpe negu pacientų, gydomų tik amlodipinu. Dvigubai aklių, kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu periferinės edemos pasireiškimo dažnis, priklausomai nuo dozės, buvo sekantis:

Pacientai, kuriems pasireiškė periferinė edema (%)		Valsartanas (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipinas (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Pagrindinis periferinės edemos pasireiškimo dažnis buvo 5,1 %, panašiai vienodas visoms dozėms, gydant amlodipino ir valsartano deriniu.

Papildoma informacija apie atskirus derinio komponentus

Nepageidaujamos reakcijos, anksčiau pasireiškusios vartojant atskirus derinio komponentus (amlodipiną ar valsartaną), gali pasireikšti kaip nepageidaujamos reakcijos ir vartojant Imprida, net tuomet, kai jų nebuvo stebėta klinikinių tyrimų metu arba vaistui patekus į rinką.

Amlodipinas

<i>Dažni</i>	Somnolencija, svaigulys, palpitacijos, pilvo skausmas, pykinimas, kulkšnių patinimas.
<i>Nedažni</i>	Nemiga, nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą), depresija, drebulys, skonio pojūčio pokytis, apalpinimas, hipostezija, regėjimo sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi akyse), spengimas ausyse, hipotenzija, dusulys, rinitas, vėmimas, dispepsija, alopecija, raudonė, odos spalvos pokytis, prakaitavimo sustiprėjimas, niežėjimas, egzantema, mialgija, raumenų mėšlungis, skausmas, šlapinimosi sutrikimas, šlapinimosi padažnėjimas, impotencija, ginekomastija, krūtinės skausmas, negalavimas, kūno masės padidėjimas, kūno masės sumažėjimas.
<i>Reti</i>	Konfūzija.
<i>Labai reti</i>	Leukopenija, trombocitopenija, alerginės reakcijos, hiperglikemija, hipertenzija, periferinė neuropatija, miokardo infarktas, aritmija (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą), vaskulitas, pankreatitas, gastritas, dantenu hiperplazija, hepatitas, gelta, kepenų fermentų suaktyvėjimas*, angioneurozinė edema, daugiaformė eritema, dilgėlinė, eksfoliacinis dermatitas, Stivenso ir Džonsono sindromas, Kvinkės edema, padidėjęs jautrumas šviesai.

* Dažniausiai susijęs su cholestaze.

Pavieniais atvejais buvo pranešta apie ekstrapiramidinį sindromą.

Valsartanas

<i>Dažnis</i>	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs hematokritas, neutropenija, trombocitopenija, padidėjusi kalio koncentracija serume, padidėjusi kepenų funkcijos rodiklių koncentracija (įskaitant padidėjusi bilirubino kiekį serume), inkstų nepakankamumas ir funkcijos sutrikimas, padidėjusi kreatinino koncentracija serume, angioneurozinė edema, raumenų skausmas, vaskulitas, padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant seruminę ligą.
<i>nežinomas</i>	

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Imprida perdozavimo atvejų nebuvo. Svarbiausi valsartano perdozavimo simptomai gali būti ryški hipotenzija ir svaigulys. Perdozavus amlodipino gali labai išsiplėsti periferinės kraujagyslės ir pasireikšti refleksinė tachikardija. Registruota ryškios ir potencialiai ilgalaikės sisteminės hipotenzijos, galinčios sąlygoti šoką ar mirtį, atvejų.

Gydymas

Jei vaisto išgerta neseniai, spręsti dėl vėmimo sukėlimo ar skrandžio plovimo. Tyrimai su sveikais savanoriais parodė, kad iškart ar praėjus ne daugiau kaip dviem valandoms po amlodipino pavartojimo išgerta aktyvinta anglis reikšmingai sumažina vaisto absorbcijos greitį. Jei dėl Imprida perdozavimo pasireiškė klinikai reikšminga hipotenzija, reikia imtis veiksmingų širdies ir kraujagyslių funkcijos palaikymo priemonių, įskaitant nuolatinį širdies ir kvėpavimo funkcijos sekimą, galūnių pakėlimą aukščiau ir kraujo tūrio bei išskiriamą šlapimo kiekio sekimą. Kraujagyslių tonusą ir kraujo spaudimą atstatyti gali padėti kraujagysles sutraukiantys preparatai, jei jiems vartoti nėra kontraindikacijų. Poveikiui, atsiradusiam dėl kalcio kanalų blokados, šalinti gali būti naudinga į veną švirkšti kalcio gliukonato.

Nei valsartanas, nei amlodipinas neturėtų būti pašalinami hemodializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai, veikiantys renino ir angiotenzino sistemą; angiotenzino II antagonistai, deriniai; angiotenzino II antagonistai ir kalcio kanalų blokatoriai, ATC kodas – C09DB01

Imprida sudėtyje yra du antihipertenziniai junginiai, kurių veikimo mechanizmai papildo vienas kitą mažinant kraujo spaudimą pirmine hipertenzija sergantiems pacientams: amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių klasei, o valsartanas - angiotenzino II antagonistų klasei. Kartu vartojant šias medžiagas, jų antihipertenzinis poveikis sumuojasi, todėl kraujospūdis mažėja labiau, nei vartojant vieną kurį nors iš šių komponentų atskirai.

Amlodipinas ir valsartanas

Amlodipino ir valsartano derinio terapinės dozės sukelia nuo dozės priklausomą, vienas kitą papildantį antihipertenzinį poveikį. Vienkartinės derinio dozės sukeltas antihipertenzinis poveikis išliko 24 valandas.

Placebu kontroliuojami klinikiniai tyrimai

Dviejų placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu Imprida vieną kartą per parą vartojo daugiau kaip 1 400 hipertenzija sergančių pacientų. Tyrimuose dalyvavo suaugę pacientai, kurie sirgo nesunkia ar vidutinio sunkumo nekomplikuota pirmine hipertenzija (vidutinis diastolinis kraujospūdis sėdint ≥ 95 ir < 110 mmHg). Tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė kardiovaskulinė rizika – širdies nepakankamumas, I tipo cukrinis diabetas ar blogai kontroliuojamas II tipo cukrinis diabetas, per paskutinius metus buvęs miokardo infarktas ar insultas.

Veikliuoju preparatu kontroliuojami klinikiniai tyrimai, įtraukiant pacientus, kuriems monoterapija buvo neveiksminga

Daugiacentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, paralelinių grupių tyrimas parodė, kad pacientų populiacijoje, kuriems anksčiau pakankamo poveikio nesukėlė gydymas 160 mg valsartano, kraujospūdis normalizavosi (tyrimo pabaigoje diastolinis kraujospūdis sėdint < 90 mmHg) 75 % pacientų, vartojusių 10 mg amlodipino ir 160 mg valsartano, bei 62 % pacientų, vartojusių 5 mg amlodipino ir 160 mg valsartano, lyginant su 53 % pacientų, kurie ir toliau vartojo 160 mg valsartano. Papildomai paskyrus 10 mg ir 5 mg amlodipino, sistolinis/diastolinis kraujospūdis papildomai sumažėjo atitinkamai 6,0/4,8 mmHg ir 3,9/2,9 mmHg, lyginant su pacientais, kurie ir toliau vartojo tik 160 mg valsartano.

Daugiacentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas, paralelinių grupių tyrimas parodė, kad pacientų populiacijoje, kuriems anksčiau pakankamo poveikio nesukėlė gydymas 10 mg amlodipino, kraujospūdis normalizavosi (tyrimo pabaigoje diastolinis kraujospūdis sėdint < 90 mmHg) 78 % pacientų, vartojusių 10 mg amlodipino ir 160 mg valsartano, lyginant su 67 % pacientų, kurie ir toliau vartojo 10 mg amlodipino. Papildomai paskyrus 160 mg valsartano, sistolinis/diastolinis kraujospūdis papildomai sumažėjo 2,9/2,1 mmHg, lyginant su pacientais, kurie ir toliau vartojo tik 10 mg amlodipino.

Imprida taip pat buvo tiriama veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 130 hipertenzija sirgusių pacientų, kurių vidutinis diastolinis kraujospūdis sėdint buvo ≥ 110 mmHg ir < 120 mmHg. Šiame tyrime (pradinis kraujospūdis buvo 171/113 mmHg) Imprida 5 mg/160 mg dozė, kuri buvo laipsniškai didinta iki 10 mg/160 mg dozės, kraujospūdį sėdint sumažino 36/29 mmHg, lyginant su 32/28 mmHg sumažėjimu, kurį sukėlė lizinoprilio/hidrochlorotiazido 10 mg/12,5 mg dozė, kuri buvo laipsniškai didinta iki 20 mg/12,5 mg.

Dviejų ilgalaikių stebėjimo tyrimų metu Imprida sukeliamas poveikis išliko nepakitęs daugiau kaip metus. Staigus Imprida vartojimo nutraukimas nesukėlė greito kraujospūdžio didėjimo.

Amžius, lytis, rasė ar kūno masės indeksas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $<30 \text{ kg/m}^2$) Imprida poveikio neįtakoja.

Imprida buvo tirtas tik hipertenzija sergančių pacientų populiacijoje. Valsartano tyrime dalyvavo miokardo infarktą patyrę pacientai ir sergantieji širdies nepakankamumu. Amlodipino tyrime dalyvavo sergantieji stabilia krūtinės angina, vazospazmine krūtinės angina ir angiografijos metu patvirtinta koronarinių arterijų liga.

Amlodipinas

Imprida komponentas – amlodipinas - slopina kalcio jonų patekimą per membraną į širdies raumens bei kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles. Antihipertenzinis poveikis pasireiškia dėl to, kad preparatas tiesiogiai atpalaiduoja lygiuosius kraujagyslių raumenis, todėl sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir kraujospūdis. Eksperimentų duomenys rodo, kad amlodipinas jungiasi ir prie dihidropiridinių, ir prie ne dihidropiridinių jungimosi vietų. Širdies raumens ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių susitraukimas priklauso nuo ekstraceliulinio kalcio jonų srautų į šias ląsteles per specifinius jonų kanalus.

Hipertenzija sergantiems ligoniams terapinės amlodipino dozės plečia kraujagysles, todėl mažėja kraujospūdis tiek gulint, tiek stovint. Nuolat vartojant vaisto, šis kraujospūdžio sumažėjimas reikšmingai nedidina širdies susitraukimų dažnio ar katecholaminų koncentracijos plazmoje.

Koncentracija plazmoje koreliuoja su sukeliamu poveikiu ir jauniems, ir senyviems pacientams.

Hipertenzija sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, terapinės amlodipino dozės mažina inkstų kraujagyslių pasipriešinimą ir didina glomerulų filtracijos greitį bei efektyvų pro inkstus pratekančios plazmos tūrį, bet neįtakojo filtracijos frakcijos ar proteinurijos.

Kaip ir vartojant kitų kalcio kanalų blokatorių, hemodinaminių širdies funkcijos tyrimų ramybės būklėje ar krūvio metu (arba einant) duomenys parodė, kad pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra normali, amlodipinas nedaug didina širdies indeksą, reikšmingai neveikdamas dP/dt ar kairiojo skilvelio galutinio diastolinio slėgio ar tūrio. Hemodinaminių tyrimų metu terapinės amlodipino dozės nesukėlė neigiamo inotropinio poveikio sveikiems gyvūnams ar žmonėms, net tada, kai žmonėms jo buvo skiriama kartu su beta adrenoblokatoriais.

Amlodipinas neveikia sinoatrialinio mazgo funkcijos ar atrioventrikulinio laidumo sveikiems gyvūnams ar žmonėms. Klinikinių tyrimų metu, kai amlodipiną kartu su beta adrenoblokatoriais vartojo hipertenzija ar krūtinės angina sergantys pacientai, nepageidaujamo poveikio elektrokardiografiniams rodikliams nebuvo registruota.

Vartojimas hipertenzija sergantiems pacientams

Buvo atliktas rando nizuotas, dvigubai aklas sergamumo ir mirtingumo tyrimas, pavadintas antihipertenzinio ir lipidų kiekį mažinančio gydymo klinikiniu tyrimu siekiant apsaugoti nuo miokardo infarkto pasireiškimo (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial – ALLHAT*); šio tyrimo metu buvo lyginamas naujesnių vaistinių preparatų amlodipino 2,5-10 mg per parą (kalcio kanalų blokatoriaus) arba lizinoprilio 10-40 mg per parą (AKF inhibitoriaus) poveikis, jų skiriant kaip pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų, su tiazidinių diuretikų grupės preparato chlortalidono 12,5-25 mg per parą poveikiu nesunkia ar vidutinio sunkumo hipertenzija sergantiems pacientams.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 33 357 hipertenzija sergantys pacientai, kurie buvo 55 metų amžiaus ar vyresni; pacientai buvo stebimi vidutiniškai 4,9 metų. Pacientams buvo nustatytas mažiausiai vienas papildomas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, įskaitant šiuos: anksčiau pasireiškęs miokardo infarktas ar insultas (prieš >6 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą) arba patvirtinta kitokia aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga (iš viso nustatyta 51,5 % pacientų), 2-ojo tipo cukrinis diabetas (36,1 %), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija $<35 \text{ mg/dl}$ arba $<0,906 \text{ mmol/l}$ (11,6 %), atlikus elektrokardiografiją ar echokardiografiją nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (20,9 %), esamas rūkymas (21,9 %).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtį lėmusios koronarinės širdies ligos ir mirties nesukėlusio miokardo infarkto pasireiškimo rodiklis. Reikšmingų pagrindinės vertinamosios baigties skirtumų amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: rizikos santykis (RS) 0,98; 95 % PI (0,90-1,07); $p = 0,65$. Apskaičiavus antrines vertinamąsias baigtis, širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis (sudėtinio širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigties rodiklio dalis) buvo reikšmingai didesnis amlodipino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su chlortalidono vartojusių grupę (atitinkamai 10,2 % ir 7,7 %; RS 1,38; 95 % PI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Tačiau reikšmingų skirtumų vertinant mirtingumo dėl bet kokios priežasties rodiklius amlodipino arba chlortalidono vartojusių pacientų grupėse nenustatyta: RS 0,96; 95 % PI [0,89-1,02]; $p = 0,20$.

Valsartanas

Valsartanas yra veiklus išgertas. Jis stipriai ir specifiskai blokuoja angiotenzinui II jautrius receptorių. Preparatas selektyviai veikia AT_1 receptorių, nuo kurių priklauso angiotenzino II sukeliamas poveikis. Valsartanu užblokavus AT_1 receptorių, kraujo plazmoje gali padaugėti angiotenzino II, kuris gali stimuliuoti neužblokuotus AT_2 receptorių. Juos stimuliuojant, sukeliamas priešingas poveikis nei pasireiškiantis, stimuliuojant AT_1 receptorių. Valsartanas AT_1 receptorių kaip dalinis agonistas neveikia, AT_1 receptoriams jo afinitetas yra daug (maždaug 20 000 kartų) didesnis negu AT_2 receptoriams.

AKF, dar vadinamo kinaze II, kuris angiotenziną I verčia angiotenzinu II bei ardo bradikininą, valsartanas neslopina. Kadangi angiotenzino II antagonistai neveikia AKF ir neaktyvuoja bradikininą ar substancijos P, jie neturėtų sukelti kosulio. Klinikinių tyrimų metu valsartano poveikis buvo lyginamas su AKF inhibitorių sukeliamu poveikiu. Gauti rezultatai rodo, kad valsartano vartojantiems pacientams sausas kosulys pasireiškia daug rečiau ($p < 0,05$), negu gydomiems AKF inhibitoriais (atitinkamai 2,6 % ir 7,9 %). Klinikinių tyrimų metu iš valsartano vartojusių ligonių, kuriems anksčiau AKF inhibitoriai buvo sukėlę sausą kosulį, kosulys prasidėjo 12,5 % vartojusių valsartaną ir 19% vartojusių tiazidinių diuretikų, lyginant su 68,5 % vartojusių AKF inhibitorių ($p < 0,05$). Valsartanas prie kitiems hormonams jautrių receptorių arba jonų srovės kanalų, darančių svarbią įtaką širdies ir kraujagyslių funkcijos reguliavimui, nesijungia ir jų neblokuoja.

Hipertenzija sergantiems ligoniams valsartanas mažina kraujospūdį, tačiau pulso dažniui įtakos nedaro.

Daugumai pacientų išgėrus vienkartinę dozę, antihipertenzinis poveikis pasireiškia per 2 valandas, labiausiai kraujospūdis mažėja per 4-6 valandas. Antihipertenzinis poveikis trunka 24 valandas nuo išgėrimo. Vartojant kartotines bet kokio dydžio rekomenduojamas dozes, kraujospūdis labiausiai sumažėja paprastai per 2-4 savaites, toks poveikis išlieka ilgalaikio gydymo metu. Valsartano vartojimą nutraukus staiga, staigus kraujospūdžio padidėjimo ar kitokių nepageidaujamų reiškinių neatsiranda.

Kiti preparatai: dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir AIIRA derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir AIIRA.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir AIIRA.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba AIIRA. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tiesinis pobūdis

Amlodipino ir valsartano farmakokinetika yra linijinė.

Amlodipinas ir valsartanas

Išgėrus Imprida, didžiausia valsartano ir amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per, atitinkamai, 3 valandas ir 6-8 valandas. Imprida absorbcijos greitis ir dydis yra toks pat, kaip ir vartojant valsartaną ir amlodipiną atskiromis tabletėmis.

Amlodipinas

Absorbcija: Išgėrus terapinę vieno amlodipino dozę, didžiausia amlodipino koncentracija plazmoje pasiekama per 6-12 valandas. Absoliutus biologinis prieinamumas yra tarp 64 % ir 80 %. Amlodipino biologinio prieinamumo maistas neveikia.

Pasiskirstymas: Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* amlodipino tyrimų metu nustatyta, kad maždaug 97,5 % kraujotakoje esančio vaisto yra susijungę su plazmos baltymais.

Biotransformacija: Didelė amlodipino dozės dalis (maždaug 90 %) metabolizuojama kepenyse ir tampa neaktyviais metabolitais.

Eliminacija: Amlodipino eliminacija iš plazmos yra dvifazė, galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30-50 valandų. Nuolat vartojant vaistą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 7-8 dienas. Dešimt procentų nepakitusio amlodipino ir 60 % amlodipino metabolitų išsiskiria su šlapimu.

Valsartanas

Absorbcija: Išgėrus vieno valsartano dozę, didžiausia valsartano koncentracija plazmoje pasiekama per 2-4 valandas. Vidutinis absoliutus biologinis valsartano prieinamumas yra 23 %. Maistas mažina valsartano ekspoziciją (apskaičiuotą pagal AUC) maždaug 40 %, o didžiausią koncentraciją plazmoje (C_{max}) - maždaug 50 %, nors praėjus maždaug 8 valandoms nuo vaisto išgėrimo, valsartano koncentracija plazmoje būna panaši valgusių ir nevalgusių tiriamųjų grupėse. Nors AUC sumažėja, bet terapinis vaisto poveikis klinikai reikšmingai nemažėja, todėl valsartaną galima vartoti valgio metu ir tarp valgių.

Pasiskirstymas: Sušvirkštus į veną, valsartano pasiskirstymo tūris tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, yra maždaug 17 l, tai rodo, kad tik nedidelis kiekis valsartano pasiskirsto audiniuose. Didelė dalis valsartano jungiasi su serumo baltymais (94-97 %), daugiausiai su serumo albuminiais.

Biotransformacija: Valsartano transformuojama nedaug, kadangi tik apie 20 % dozės nustatoma metabolitų pavidalu. Hidroksi- metabolitų kraujo plazmoje būna mažai (mažiau negu 10 % valsartano AUC). Farmakologinio poveikio šis metabolitas nesukelia.

Eliminacija: Valsartano kinetika yra daugiaekspONENTė (α fazės metu pusinės eliminacijos periodas yra <1 val., β fazės metu - maždaug 9 val.). Didžioji dalis valsartano išsiskiria su išmatomis (maždaug 83 % dozės) ir šlapimu (maždaug 13 % dozės), daugiausiai nepakitusio preparato pavidalu. Po injekcijos į veną, valsartano plazmos klirensas yra apie 2 l/val., o inkstų klirensas – 0,62 l/val. (apie 30 % bendrojo klirenso). Valsartano pusinės eliminacijos periodas yra 6 valandos.

Specialios pacientų grupės

Vaikų populiacija (jaunesni nei 18 metų)

Duomenų apie farmakokinetiką vaikų populiacijoje nėra.

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Laikas, per kurį pasiekama didžiausia vaisto koncentracija plazmoje, yra panašus ir jaunų, ir senyvų pacientų populiacijose. Senyvų pacientų amlodipino klirensas mažėja, todėl didėja plotas po kreive (AUC) ir pusinės eliminacijos periodas. Vidutinė sisteminė valsartano AUC senyvų žmonių organizme yra 70 % didesnė, lyginant su jaunais, todėl reikia atsargiai didinti dozę.

Inkstų pažeidimas

Inkstų pažeidimas reikšmingai neįtakoja amlodipino farmakokinetikos. Kaip ir manyta, koreliacijos tarp inkstų funkcijos ir valsartano sisteminės ekspozicijos nenustatyta, kadangi šio junginio inkstų klirensas sudaro tik 30 % bendrojo plazmos klirenso.

Kepenų pažeidimas

Klinikinių tyrimų duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, yra labai riboti. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, amlodipino klirensas mažėja, todėl AUC didėja maždaug 40-60 %. Vidutiniškai pacientų, sergančių nesunkia ar vidutinio sunkumo kepenų liga, valsartano ekspozicija (nustatoma pagal AUC) yra dvigubai didesnė nei sveikų savanorių (suderinus pagal amžių, lytį ir kūno masę). Kepenų liga sergantiems pacientams vaisto skirti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Amlodipinas/Valsartanas

Klinikai gali turėti reikšmės toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nepasireiškusios klinikinių tyrimų metu:

Žiurkių patinams buvo stebėti histopatologiniai skrandžio liaukų uždegimo požymiai, kai ekspozicija jų organizme buvo maždaug 1,9 karto (valsartano) ir 2,6 karto (amlodipino) didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano ir 10 mg amlodipino dozes. Ekspozicijai didėjant, ir patelėms, ir patinams stebėtas opų ir erozijų atsiradimas. Panašūs pokyčiai stebėti grupėje, kuriai skirtas tik valsartanas (ekspozicija 8,5-11,0 kartų didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano dozę).

Inkstų kanalėlių bazofilijos ar hialinizacijos, išsiplėtimo ir pažeidimų, taip pat intersticinio audinio limfocitinio uždegimo ar arteriolių hipertrofijos atvejų dažnis ir sunkumas didėjo, kai ekspozicija buvo 8-13 kartų (valsartano) ir 7-8 kartus (amlodipino) didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano ir 10 mg amlodipino dozes. Panašūs pokyčiai stebėti grupėje, kuriai skirtas tik valsartanas (ekspozicija 8,5-11,0 kartų didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano dozę).

Žiurkių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimo metu nustatyta, kad išsiplėtusių šlapimtakų, blogai išsivysčiusių krūtinkaulių ir nesukaulėjusių priešakinių letenų pirštikaulių dažnis didėjo, kai ekspozicija buvo maždaug 12 kartų (valsartano) ir 10 kartų (amlodipino) didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano ir 10 mg amlodipino dozes. Išsiplėtę šlapimtakiai stebėti grupėje, kuriai skirtas tik valsartanas (ekspozicija buvo 12 kartų didesnė už tą, kuri susidaro pavartojus klinikinę 160 mg valsartano dozę). Šio tyrimo metu stebėti toksiniai reiškiniai motinai buvo nesunkūs (vidutinio sunkumo kūno masės sumažėjimas). Jokio pastebimo poveikio vystymuisi nebuvo registruota, kai ekspozicija buvo 3 kartus (valsartano) ir 4 kartus (amlodipino) didesnė už klinikinę ekspoziciją (nustatomą pagal AUC).

Nenustatyta šių junginių mutageninio, klastogeninio ar karcinogeninio poveikio.

Amlodipinas

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė vėlesnį atsivedimo laiką, atsivedimo pailgėjimą ir jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą vartojant maždaug 50 kartų didesnes už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiavus mg/kg, dozes.

Poveikis vaisingumui

Žiurkėms duodant (patinams 64 paros ir patelėms 14 parų prieš susiporavimą) iki 10 mg/kg/per parą amlodipino dozes (tokia dozė yra 8 kartus didesnė* už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui, apskaičiavus mg/m² kūno paviršiaus), poveikio vislumui nebuvo. Kito tyrimo su žiurkėmis, kurio metu žiurkių patinai 30 parų buvo gydyti amlodipino besilato doze, panašia į žmogui vartojamą dozę, apskaičiavus mg/kg, duomenimis, buvo išmatuotos mažesnės folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje ir nustatytas mažesnis spermos tankis ir subrendusių spermatozoidų bei Sertoli ląstelių kiekis.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, dvejus metus su ėdalų vartojusioms 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ar 2,5 mg/kg amlodipino paros dozes, kancerogeninio poveikio nebuvo pastebėta. Didžiausia vartota dozė (ši dozė pelėms, panašiai kaip ir žiurkėms, buvo 2 kartus* didesnė už didžiausią rekomenduojamą 10 mg gydymą dozę žmogui, apskaičiavus mg/m² kūno paviršiaus) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms.

Mutageninio poveikio tyrimai su vaistiniu preparatu susijusio poveikio genų nei chromosomų lygmenyje neparodė.

* Apskaičiuota pacientui, kurio kūno masė yra 50 kg.

Valsartanas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeninio ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Skiriant toksines dozes vaikingoms žiurkėms (600 mg/kg per parą) paskutinėmis nėštumo dienomis ir laktacijos metu, jauniklių išgyvenimas buvo mažesnis, jie priaugo mažiau svorio, jų vystymasis buvo lėtesnis (ausies kaušelio atsiskyrimas ir ausies kanalo atsidarymas) (žr. 4.6 skyrių). Ši dozė žiurkėms (600 mg/kg per parą) yra maždaug 18 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę žmogui, jei remiamasi mg/m² matavimu (skaičiuojant 60 kg svorio pacientei, gautųsi 320 mg paros dozė).

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu žiurkėms, kurioms buvo skirta didelė (200–600 mg/kg kūno svorio) valsartano dozė, sumažėjo eritrocitų parametrai (eritrocitų ir hemoglobino kiekis, hematokrito rodmenys), pakito inkstų hemodinamika (šiek tiek padidėjo šlapalo kiekis kraujyje, patinams atsirado inkstų kanalėlių hiperplazija ir bazofilija). Šios dozės žiurkėms (200 mg/kg kūno svorio ir 600 mg/kg kūno svorio per parą) yra maždaug 6 ir 18 kartų didesnės už rekomenduojamą dozę žmogui, perskaičiuojant mg/m² paviršiaus ploto (skaičiuojant 60 kg svorio pacientei, gautųsi 320 mg paros dozė).

Mažosioms beždžionėms (marmozetėms) panašios dozės sukėlė panašų, tačiau stipresnį, poveikį, ypač inkstams (pasireiškė nefropatija, padidėjęs šlapalo ir kreatinino kiekis kraujyje), negu žiurkėms.

Abiejų rūšių gyvūnams atsirado jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofija. Manoma, jog minėti pokyčiai priklauso nuo sukeliama farmakologinio valsartano poveikio, t. y. ilgalaikės hipotenzijos, ypač marmozetėms. Terapine doze gydant žmogų, tyrimo metu gauti duomenys apie jukstaglomerulinių ląstelių hipertrofiją neturėtų būti reikšmingi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis:

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas A tipo

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

Tablečių plėvelė:

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E 171)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Makrogolis 4000

Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC lizdinės plokštelės. Vienoje lizdinėje plokštelėje 7, 10 arba 14 plėvele dengtų tablečių. Pakuotės po: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 arba 280 plėvele dengtų tablečių ir daugiadozės pakuotės po 280 (4x70 arba 20x14) plėvele dengtų tablečių.

PVC/PVDC perforuotos viendozės lizdinės plokštelės. Vienoje lizdinėje plokštelėje 7, 10 arba 14 plėvele dengtų tablečių.

Pakuotės po: 56, 98 arba 280 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/017
EU/1/06/373/018
EU/1/06/373/019
EU/1/06/373/020
EU/1/06/373/021
EU/1/06/373/022
EU/1/06/373/023
EU/1/06/373/024
EU/1/06/373/031
EU/1/06/373/032
EU/1/06/373/033
EU/1/06/373/036
EU/1/06/373/039

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2007 m. sausio mėn. 17 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2012 m. sausio mėn. 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nereikia.

Neberegiſtruotas vaiſinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIENTINĖS DOZĖS KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imprida 5 mg/80 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 80 mg valsartano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
280 plėvele dengtų tablečių
56x1 plėvele dengtą tabletę (vienetinė dozė)
98x1 plėvele dengtą tabletę (vienetinė dozė)
280x1 plėvele dengtą tabletę (vienetinė dozė)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/001	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/002	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/003	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/004	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/005	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/006	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/007	98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/008	280 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/025	56x1 plėvele dengta tabletė (vienetinė dozė)
EU/1/06/373/026	98x1 plėvele dengta tabletė (vienetinė dozė)
EU/1/06/373/027	280x1 plėvele dengta tabletė (vienetinė dozė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (ISDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imprida 5 mg/80 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DAUGIADOZĖ KARTONO DĖŽUTĖ TARPINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 5 mg/80 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 80 mg valsartano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

70 plėvele dengtų tablečių. Sudedamosios daugiadozės pakuotės nebus parduodamos atskirai.
14 plėvele dengtų tablečių. Sudedamosios daugiadozės pakuotės nebus parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)
--

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/034	280 plėvele dengtų tablečių (4x70)
EU/1/06/373/037	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imprida 5 mg/80 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 5 mg/80 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 80 mg valsartano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė: 280 (4 pakuotės po 70) plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotė: 280 (20 pakuočių po 14) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)
--

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/034	280 plėvele dengtų tablečių (4x70)
EU/1/06/373/037	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imprida 5 mg/80 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 5 mg/80 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIENTETINĖS DOZĖS KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imprida 5 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 160 mg valsartano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
280 plėvele dengtų tablečių
56x1 plėvele dengtą tabletę (vienetinė dozė)
98x1 plėvele dengtą tabletę (vienetinė dozė)
280x1 plėvele dengtą tabletę (vienetinė dozė)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/009	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/010	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/011	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/012	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/013	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/014	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/015	98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/016	280 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/028	56x1 plėvele dengta tabletė (vienetinė dozė)
EU/1/06/373/029	98x1 plėvele dengta tabletė (vienetinė dozė)
EU/1/06/373/030	280x1 plėvele dengta tabletė (vienetinė dozė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (ISDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imprida 5 mg/160 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DAUGIADOZĖ KARTONO DĖŽUTĖ TARPINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 5 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 160 mg valsartano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

70 plėvele dengtų tablečių. Sudedamosios daugiadozės pakuotės nebus parduodamos atskirai.
14 plėvele dengtų tablečių. Sudedamosios daugiadozės pakuotės nebus parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/035	280 plėvele dengtų tablečių (4x70)
EU/1/06/373/038	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imprida 5 mg/160 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 5 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 5 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 160 mg valsartano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė: 280 (4 pakuotės po 70) plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotė: 280 (20 pakuočių po 14) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/035	280 plėvele dengtų tablečių (4x70)
EU/1/06/373/038	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imprida 5 mg/160 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 5 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIENTINĖS DOZĖS KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imprida 10 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 160 mg valsartano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 plėvele dengtos tabletės
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
280 plėvele dengtų tablečių
56x1 plėvele dengtą tabletę (vienetinė dozė)
98x1 plėvele dengtą tabletę (vienetinė dozė)
280x1 plėvele dengtą tabletę (vienetinė dozė)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/017	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/018	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/019	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/020	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/021	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/022	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/023	98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/373/024	280 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/373/031	56x1 plėvele dengta tabletė (vienetinė dozė)
EU/1/06/373/032	98x1 plėvele dengta tabletė (vienetinė dozė)
EU/1/06/373/033	280x1 plėvele dengta tabletė (vienetinė dozė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (ISDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imprida 10 mg/160 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DAUGIADOZĖ KARTONO DĖŽUTĖ TARPINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 10 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 160 mg valsartano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

70 plėvele dengtų tablečių. Sudedamosios daugiadozės pakuotės nebus parduodamos atskirai.
14 plėvele dengtų tablečių. Sudedamosios daugiadozės pakuotės nebus parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)
--

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/036	280 plėvele dengtų tablečių (4x70)
EU/1/06/373/039	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imprida 10 mg/160 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 10 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 10 mg amlodipino (amlodipino besilato pavidalu) ir 160 mg valsartano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Daugiadozė pakuotė: 280 (4 pakuotės po 70) plėvele dengtų tablečių
Daugiadozė pakuotė: 280 (20 pakuočių po 14) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/373/036	280 plėvele dengtų tablečių (4x70)
EU/1/06/373/039	280 plėvele dengtų tablečių (20x14)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imprida 10 mg/160 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imprida 10 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės
amlodipinas/valsartanas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Imprida 5 mg/80 mg plėvele dengtos tabletės amlodipinas/valsartanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imprida ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imprida
3. Kaip vartoti Imprida
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imprida
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Imprida ir kam jis vartojamas

Imprida tabletėse yra dvi medžiagos: amlodipinas ir valsartanas. Abi šios medžiagos padeda mažinti kraujospūdį.

- Amlodipinas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama “kalcio kanalų blokatoriais”. Amlodipinas neleidžia kalciumui patekti į kraujagyslių sienelę, todėl kraujagyslių susitraukia.
- Valsartanas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama “angiotenzino-II receptorių blokatoriais”. Angiotenzinas II yra gaminamas organizme, jis skatina kraujagyslių susitraukimą, o tai didina kraujospūdį. Valsartanas veikia mažindamas angiotenzino II poveikį.

Tai reiškia, kad abi šios medžiagos padeda išvengti kraujagyslių susitraukimo. Joms veikiant, kraujagyslių atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Imprida skiriamas aukštam kraujospūdžiui gydyti tiems suaugusiems, kuriems kraujospūdžio pakankamai nemažino vien tik amlodipinas ar valsartanas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imprida

Imprida vartoti negalima

- jeigu yra alergija amlodipinui ar bet kuriam kitam kalcio kanalų blokatoriui. Alergija gali pasireikšti niežuliu, odos paraudimu ar apsunkintu kvėpavimu.
- jeigu yra alergija valsartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiškas, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imprida.
- jeigu yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ar tulžies sutrikimas, tokios kaip tulžinė kepenų cirozė ar tulžies stazė.
- jei esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia. (Taip pat yra geriau vengti Imprida vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“)).
- jeigu Jums labai sumažėjęs kraujospūdis (yra hipotenzija).
- jeigu Jums susiaurėjęs aortos vožtuvas (yra aortos vožtuvo stenozė) arba pasireiškia kardiogeninis šokas (būklė, kai širdis negali aprūpinti organizmo reikiamu krauju kiekiu).
- jeigu pasireiškia širdies nepakankamumas po širdies priepuolio.

- jeigu Jūs sergate diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Jeigu kuris nors punktas tinka, nepradėkite vartoti Imprida ir pasakykite gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imprida:

- jeigu Jums bloga (vemiata ar viduriuojate).
- jeigu yra kepenų ar inkstų sutrikimų.
- jeigu Jums yra persodintas inkstas ar Jums buvo nustatytos susiaurėjusios inkstų arterijos.
- jeigu Jums yra pirminis hiperaldosteronizmas – būklė, veikianti inkstų liaukas.
- jeigu sergate širdies nepakankamumu arba Jus buvo ištikęs širdies priepuolis. Atidžiai laikykitės gydytojo nurodymų dėl pradinės dozės vartojimo. Gydytojas taip pat gali ištirti Jūsų inkstų veiklą.
- jeigu gydytojas sakė, kad Jūsų širdies vožtuvai yra susiaurėję (yra “aortos ar mitralinė stenozė”) arba, kad širdies raumens storis yra nenormaliai padidėjęs (yra “obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija”).
- jeigu Jums vartojant kitų vaistų (įskaitant angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių) pasireiškė patinimas, ypač veido ir gerklės. Jeigu Jums atsirastų šių simptomų, nutraukite Imprida vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Niekada daugiau nevartokite Imprida.
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų;
 - aliskireną.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Imprida vartoti negalima“.

Jeigu kuris nors punktas tinka, pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Imprida.

Vaikams ir paaugliams

Imprida vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų amžiaus) nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Imprida

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitokių atsargumo priemonių. Kai kuriais atvejais gali tekti nutraukti vieno iš jų vartojimą. Tai ypač svarbu vartojant žemiau išvardytus vaistus:

- jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Imprida vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu vartojate diuretikų (vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį);
- ličio (vaistas, kai kuriems depresijos tipams gydyti);
- kalį tausojančių diuretikų, kalio papildų arba druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio ar kitų vaistų, kurie gali didinti kalio kiekį organizme;
- tam tikrus nuskausminamuosius, tokius kaip nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ar selektyvius ciklooksigenazės-2 inhibitorius (COX-2 inhibitoriai). Gydytojas gali patikrinti inkstų funkciją;
- priešepilepsinių vaistų (pvz., karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, fosfenitoino, primidono);
- jonažolės preparatų;
- nitroglicerino ar kitų nitratų, arba kitų, “vazodilatoriais” vadinamų vaistų;
- vaistų, vartojamų ŽIV/AIDS gydyti (pvz., ritonaviro, indinaviro, nelfinaviro);
- vaistų, vartojamų grybelinių infekcijų gydymui (pvz., ketokonazolo, itrakonazolo);
- vaistų, vartojamų bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti (pvz., rifampicino, eritromicino, klaritromicino, telitromicino);

- verapamilio, diltiazemo (vartojamų širdies ligoms gydyti);
- simvastatino (padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojamo vaisto);
- dantroleno (į veną vartojamo vaisto, kai yra sunkių organizmo temperatūros reguliavimo sutrikimų);
- apsaugoti nuo transplantato atmetimo reakcijų vartojamų vaistų (ciklosporino).

Imprida vartojimas su maistu ir gėrimais

Imprida vartojantiems asmenims negalima valgyti greipfrutų ar gerti greipfrutų sulčių, kadangi greipfrutai ar greipfrutų sultys gali didinti veikliosios medžiagos amlodipino kiekį kraujyje ir dėl to gali neprognozuojamai sustiprėti kraujospūdį mažinantis Imprida poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Imprida. Imprida yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu (pirmus 3 mėnesius) ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymas

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Imprida nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimius gimė prieš laiką.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti svaigulį. Tai gali trukdyti sukaupti dėmesį. Todėl, kol nežinote, kaip šis vaistas veikia Jus, nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir nesiimkite kitokio dėmesio sukaupimo reikalaujančio darbo.

3. Kaip vartoti Imprida

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Tai padės pasiekti geriausių gydymo rezultatų ir sumažinti šalutinio poveikio riziką.

Įprastinė Imprida dozė yra viena tabletė per parą.

- Tinkamiausia vaistą vartoti kiekvieną dieną tuo pačiu metu.
- Tabletes nurykite, užgerdami stikline vandens.
- Imprida galima gerti valgio metu arba nevalgius. Nevartokite Imprida su greipfrutais ar greipfrutų sultimis.

Atsižvelgdamas į gydymo sukeliama poveikį, gydytojas gali siūlyti padidinti ar sumažinti dozę.

Paskirtos dozės viršyti negalima.

Imprida ir senyvi pacientai (vyresni nei 65 metų)

Didinant dozę, Jūsų gydytojas turi laikytis atsargumo priemonių.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Imprida dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Imprida tablečių arba jei Jūsų tablečių išgėrė kas nors kitas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Imprida

Jeigu pamiršote išgerti šio vaisto, išgerkite jį iškart prisiminę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku. Tačiau, jei jau beveik atėjo laikas kitai dozei, praleiskite pamirštąją. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Imprida

Jeigu nutrauksite Imprida vartojimą, Jūsų liga gali pasunkėti. Nenutraukite vaisto vartojimo, kol to padaryti nenurodys gydytojas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs ir jiems pasireiškus gali reikėti medicininės pagalbos:

Nedideliame skaičiui pacientų pasireiškė šie sunkūs šalutiniai reiškiniai (*gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių*). **Jeigu kuris nors iš jų pasireiškė, nedelsdami kreipkitės į gydytoją:**

Alerginės reakcijos, pasireiškiančios bėrimu, niežuliu, veido, lūpų ar liežuvio tinimu, apsunkintu kvėpavimu, mažu kraujospūdžiu (silpnumo, apsvaigimo pojūtis).

Kiti galimi Imprida šalutiniai reiškiniai:

Dažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių): gripo simptomai (gripas); užgulusi nosis, gerklės skausmas ir diskomfortas ryjant; galvos skausmas; rankų, plaštakų, kojų, čiurnų ar pėdų tinimas; nuovargis; astenija (bendras silpnumas); raudonis ir šilumos pojūtis veide ir (ar) kakle.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių): svaigulys; pykinimas ir pilvo skausmas; burnos sausmė; mieguistumas, rankų ar pėdų dilgčiojimas ar sustingimas, vertigo; dažnas širdies plakimas, taip pat ir permušimai; svaigulys stojantis; kosulys; viduriavimas; vidurių užkietėjimas; odos bėrimas, odos paraudimas; sąnarių tinimas, nugaros skausmas; sąnarių skausmas.

Reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių): nerimas; spengimas ausyse; alpulys; gaususis šlapinimasis nei paprastai ar dažnesnis noras šlapintis nei paprastai; nesugebėjimas sukelti ar palaikyti erekciją; sunkumo pojūtis; žemas kraujospūdis, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip svaigulys ar svaigulys; per gausus prakaitavimas; viso kūno odos bėrimas; niežulys; raumenų spazmai.

Jei kuris iš šių reiškinų vargina, kreipkitės į gydytoją.

Šalutiniai reiškiniai, kurie pasireiškė vartojant vien tik amlodipiną ar valsartaną, ir kurie arba nebuvo stebėti vartojant Imprida, arba kurių pasireiškė dažniau nei vartojant Imprida:

Amlodipinas

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojus šio vaisto, pasireiškia kuris nors toliau išvardytas labai retas, bet sunkus šalutinis poveikis:

- staiga atsiradęs švokštimas, krūtinės skausmas, dusulys ar kvėpavimo pasunkėjimas;
- akių vokų, veido ar lūpų patinimas;
- liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurio gali labai pasunkėti kvėpavimas;
- sunkios odos reakcijos, įskaitant intensyvią odos bėrimą, dilgėlinę, viso kūno odos paraudimą, sunkų niežėjimą, odos pūslėtumą, lupimąsi ir patinimą, gleivinių uždegimą (*Stevens-Johnson sindromas*), arba kitos alerginės reakcijos;
- širdies priepuolis, nenormalus širdies plakimas;
- kasos uždegimas, dėl kurio gali pasireikšti sunkus pilvo ir nugaros skausmas, susijęs su labai bloga savijauta.

Buvo pranešta apie toliau išvardytą šalutinį poveikį. Jeigu kuris nors iš išvardytų sutrikimų sukelia Jums problemų arba jeigu jis trunka ilgiau kaip vieną savaitę, turite kreiptis į gydytoją.

Dažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių): svaigulys, mieguistumas; palpitacijos (dažno stipraus širdies plakimo jutimas); paraudimas, kulkšnių patinimas (edema); pilvo skausmas, pykinimas.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių): nuotaikų kaita, nerimas, depresija, nemiga, drebulys, nenormalus skonio pojūtis, apalpinimas, skausmo jutimo išnykimas; regėjimo sutrikimai, regėjimo pablogėjimas, skambėjimas ausyse; mažas kraujospūdis; čiaudulys / sloga dėl nosies gleivinės uždegimo (rinitas); nevirškinimas, vėmimas; plaukų slinkimas, prakaitavimo sustiprėjimas, odos niežėjimas, odos spalvos pokytis; šlapinimosi sutrikimas, poreikis dažniau šlapintis naktį, šlapinimosi padažnėjimas; nesugebėjimas pasiekti erekciją, krūtų diskomfortas arba padidėjimas vyrams, skausmas, bloga savijauta, raumenų skausmas, raumenų mėšlungis; kūno masės padidėjimas arba sumažėjimas.

Reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių): minčių susipainiojimas.

Labai reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 000 žmonių): baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas, dėl to gali atsirasti neįprastų kraujosruvų ar greičiau pasireikšti kraujavimas (raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas); gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas (hiperglikemija); dantenų patinimas, pilvo pūtimas (skrandžio uždegimas [gastritas]); nenormali kepenų funkcija, kepenų uždegimas (hepatitas), odos pageltimas (gelta), kepenų fermentų suaktyvėjimas, kuris gali turėti įtakos kai kuriems medicininiams tyrimams; raumenų tempimo padidėjimas; kraujagyslių uždegimas, dažnai pasireiškiantis kartu su odos bėrimu, padidėjęs jautrumas šviesai; sutrikimas, pasireiškiantis rigidiškumu, drebuliu ir (arba) judėjimo sutrikimų deriniu.

Valsartanas

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis): sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, karščiavimas, infekcijos sukeltas gerklės skausmas ar burnos gleivinės žaizdos; savaiminis kraujavimas ar mėlynų susidarymas; padidėjęs kalio kiekis kraujyje; sutrikę kepenų veiklos rodiklių tyrimų rezultatai; sutrikusi inkstų veikla ir labai stipriai sutrikusi inkstų veikla; patinimas, daugiausia veido ir gerklės; raumenų skausmas; bėrimas, rausvai violetinės ar raudonos odos dėmės; karščiavimas; niežulys; alerginės reakcijos; pūslelė oda (pūsulinio dermatito požymis).

Jei pasireiškė kuri nors iš šių reakcijų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Imprida

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Nevartokite Imprida pakuotės, jei ji sugadinta ar pažeista.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imprida sudėtis

- Veikliosios Imprida medžiagos yra amlodipinas (amlodipino besilato pavidalu) ir valsartanas. Vienoje tabletėje yra 5 mg amlodipino ir 80 mg valsartano.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė; krosopovidonas A tipo; koloidinis silicio dioksidas, bevandenis; magnio stearatas; hipromeliozė; makrogolis 4000; talkas, titano dioksidas (E171); geltonasis geležies oksidas (E172).

Imprida išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imprida 5 mg/80 mg tabletė yra apvali, tamsiai geltona, vienoje jos pusėje įspausta “NVR”, kitoje - “NV”.

Imprida tiekama pakuotėmis po 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ar 280 tablečių ir daugiadozėmis pakuotėmis, kuriose yra 4 dėžutės po 70 tablečių kiekvienoje, arba 20 dėžučių po 14 tablečių kiekvienoje. Visos pakuotės tiekiamos standartinėmis lizdinėmis plokštelėmis; taip pat gali būti tiekiamos pakuotės po 56, 98 ir 280 tablečių perforuotomis vienadozėmis lizdinėmis plokštelėmis. Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Imprida 5 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės amlodipinas/valsartanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imprida ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imprida
3. Kaip vartoti Imprida
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imprida
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Imprida ir kam jis vartojamas

Imprida tabletėse yra dvi medžiagos: amlodipinas ir valsartanas. Abi šios medžiagos padeda mažinti kraujospūdį.

- Amlodipinas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama “kalcio kanalų blokatoriais”. Amlodipinas neleidžia kalciumui patekti į kraujagyslės sienelę, todėl kraujagyslės susitraukia.
- Valsartanas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama “angiotenzino-II receptorių blokatoriais”. Angiotenzinas II yra gaminamas organizme, jis skatina kraujagyslių susitraukimą, o tai didina kraujospūdį. Valsartanas veikia mažindamas angiotenzino II poveikį.

Tai reiškia, kad abi šios medžiagos padeda išvengti kraujagyslių susitraukimo. Joms veikiant, kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Imprida skiriamas aukštam kraujospūdžiui gydyti tiems suaugusiems, kuriems kraujospūdžio pakankamai nemažino vien tik amlodipinas ar valsartanas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imprida

Imprida vartoti negalima

- jeigu yra alergija amlodipinui ar bet kuriam kitam kalcio kanalų blokatoriui. Alergija gali pasireikšti niežuliu, odos paraudimu ar apsunkintu kvėpavimu.
- jeigu yra alergija valsartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiškas, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imprida.
- jeigu yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ar tulžies sutrikimas, tokios kaip tulžinė kepenų cirozė ar tulžies stazė.
- jei esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia. (Taip pat yra geriau vengti Imprida vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“)).
- jeigu Jums labai sumažėjęs kraujospūdis (yra hipotenzija).
- jeigu Jums susiaurėjęs aortos vožtuvas (yra aortos vožtuvo stenozė) arba pasireiškia kardiogeninis šokas (būklė, kai širdis negali aprūpinti organizmo reikiamu krauju kiekiu).
- jeigu pasireiškia širdies nepakankamumas po širdies priepuolio.

- jeigu Jūs sergate diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Jeigu kuris nors punktas tinka, nepradėkite vartoti Imprida ir pasakykite gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imprida:

- jeigu Jums bloga (vemiame ar viduriuojate).
- jeigu yra kepenų ar inkstų sutrikimų.
- jeigu Jums yra persodintas inkstas ar Jums buvo nustatytos susiaurėjusios inkstų arterijos.
- jeigu Jums yra pirminis hiperaldosteronizmas – būklė, veikianti inkstų liaukas.
- jeigu sergate širdies nepakankamumu arba Jus buvo ištikęs širdies priepuolis. Atidžiai laikykitės gydytojo nurodymų dėl pradinės dozės vartojimo. Gydytojas taip pat gali ištirti Jūsų inkstų veiklą.
- jeigu gydytojas sakė, kad Jūsų širdies vožtuvai yra susiaurėję (yra “aortos ar mitralinė stenozė”) arba, kad širdies raumens storis yra nenormaliai padidėjęs (yra “obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija”).
- jeigu Jums vartojant kitų vaistų (įskaitant angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių) pasireiškė patinimas, ypač veido ir gerklės. Jeigu Jums atsirastų šių simptomų, nutraukite Imprida vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Niekada daugiau nevartokite Imprida.
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų;
 - aliskireną.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Imprida vartoti negalima“.

Jeigu kuris nors punktas tinka, pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Imprida.

Vaikams ir paaugliams

Imprida vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų amžiaus) nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Imprida

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitokių atsargumo priemonių. Kai kuriais atvejais gali tekti nutraukti vieno iš jų vartojimą. Tai ypač svarbu vartojant žemiau išvardytus vaistus:

- jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Imprida vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu vartojate diuretikų (vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį);
- ličio (vaistas, kai kuriems depresijos tipams gydyti);
- kalį tausojančių diuretikų, kalio papildų arba druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio ar kitų vaistų, kurie gali didinti kalio kiekį organizme;
- tam tikrus nuskausminamuosius, tokius kaip nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ar selektyvius ciklooksigenazės-2 inhibitorius (COX-2 inhibitoriai). Gydytojas gali patikrinti inkstų funkciją;
- priešepilepsinių vaistų (pvz., karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, fosfenitoino, primidono);
- jonažolės preparatų;
- nitroglicerino ar kitų nitratų, arba kitų, “vazodiliatoriais” vadinamų vaistų;
- vaistų, vartojamų ŽIV/AIDS gydyti (pvz., ritonaviro, indinaviro, nelfinaviro);
- vaistų, vartojamų grybelinių infekcijų gydymui (pvz., ketokonazolo, itrakonazolo);

- vaistų, vartojamų bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti (pvz., rifampicino, eritromicino, klaritromicino, telitromicino);
- verapamilio, diltiazemo (vartojamų širdies ligoms gydyti);
- simvastatino (padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojamo vaisto);
- dantroleno (į veną vartojamo vaisto, kai yra sunkių organizmo temperatūros reguliavimo sutrikimų);
- apsaugoti nuo transplantato atmetimo reakcijų vartojamų vaistų (ciklosporino).

Imprida vartojimas su maistu ir gėrimais

Imprida vartojantiems asmenims negalima valgyti greipfrutų ar gerti greipfrutų sulčių, kadangi greipfrutai ar greipfrutų sultys gali didinti veikliosios medžiagos amlodipino kiekį kraujyje ir dėl to gali neprognozuojamai sustiprėti kraujospūdį mažinantis Imprida poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Imprida. Imprida yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu (pirmus 3 mėnesius) ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymas

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Imprida nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti svaigulį. Tai gali trukdyti sukaupiti dėmesį. Todėl, kol nežinote, kaip šis vaistas veikia Jus, nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir nesiimkite kitokio dėmesio sukaupimo reikalaujančio darbo.

3. Kaip vartoti Imprida

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Tai padės pasiekti geriausių gydymo rezultatų ir sumažinti šalutinio poveikio riziką.

Įprastinė Imprida dozė yra viena tabletė per parą.

- Tinkamiausia vaistą vartoti kiekvieną dieną tuo pačiu metu.
- Tabletes nurykite, užgerdami stikline vandens.
- Imprida galima gerti valgio metu arba nevalgus. Nevartokite Imprida su greipfrutais ar greipfrutų sultimis.

Atsižvelgdamas į gydymo sukeliama poveikį, gydytojas gali siūlyti padidinti ar sumažinti dozę.

Paskirtos dozės viršyti negalima.

Imprida ir senyvi pacientai (vyresni nei 65 metų)

Didinant dozę, Jūsų gydytojas turi laikytis atsargumo priemonių.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Imprida dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Imprida tablečių arba jei Jūsų tablečių išgėrė kas nors kitas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Imprida

Jeigu pamiršote išgerti šio vaisto, išgerkite jį iškart prisiminę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku. Tačiau, jei jau beveik atėjo laikas kitai dozei, praleiskite pamirštąją. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Imprida

Jeigu nutrauksite Imprida vartojimą, Jūsų liga gali pasunkėti. Nenutraukite vaisto vartojimo, kol to padaryti nenurodys gydytojas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs ir jiems pasireiškus gali reikėti medicininės pagalbos:

Nedideliame skaičiui pacientų pasireiškė šie sunkūs šalutiniai reiškiniai (*gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių*). **Jeigu kuris nors iš jų pasireiškė, nedelsdami kreipkitės į gydytoją:**

Alerginės reakcijos, pasireiškiančios bėrimu, niežuliu, veido, lūpų ar liežuvio tinimu, apsunkintu kvėpavimu, mažu kraujospūdžiu (silpnumo, apsvaigimo pojūtis).

Kiti galimi Imprida šalutiniai reiškiniai:

Dažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių): gripo simptomai (gripas); užgulusi nosis, gerklės skausmas ir diskomfortas ryjant; galvos skausmas; rankų, plaštakų, kojų, čiurnų ar pėdų tinimas; nuovargis; astenija (bendras silpnumas); raudonis ir šilumos pojūtis veide ir (ar) kakle.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių): svaigulys; pykinimas ir pilvo skausmas; burnos sausmė; mieguistumas, rankų ar pėdų dilgčiojimas ar sustingimas, vertigo; dažnas širdies plakimas, taip pat ir permušimai; svaigulys stojantis; kosulys; viduriavimas; vidurių užkietėjimas; odos bėrimas, odos paraudimas; sąnarių tinimas, nugaros skausmas; sąnarių skausmas.

Reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių): nerimas; spengimas ausyse; alpulys; gaususis šlapinimasis nei paprastai ar dažnesnis noras šlapintis nei paprastai; nesugebėjimas sukelti ar palaikyti erekciją; sunkumo pojūtis; žemas kraujospūdis, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip svaigulys ar svaigulys; per gausus prakaitavimas; viso kūno odos bėrimas; niežulys; raumenų spazmai.

Jei kuris iš šių reiškinų vargina, kreipkitės į gydytoją.

Šalutiniai reiškiniai, kurie pasireiškė vartojant vien tik amlodipiną ar valsartaną, ir kurie arba nebuvo stebėti vartojant Imprida, arba kurių pasireiškė dažniau nei vartojant Imprida:

Amlodipinas

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojus šio vaisto, pasireiškia kuris nors toliau išvardytas labai retas, bet sunkus šalutinis poveikis:

- staiga atsiradęs švokštimas, krūtinės skausmas, dusulys ar kvėpavimo pasunkėjimas;
- akių vokų, veido ar lūpų patinimas;
- liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurio gali labai pasunkėti kvėpavimas;
- sunkios odos reakcijos, įskaitant intensyvią odos bėrimą, dilgėlinę, viso kūno odos paraudimą, sunkų niežėjimą, odos pūslėtumą, lupimąsi ir patinimą, gleivinių uždegimą (*Stevens-Johnson sindromas*), arba kitos alerginės reakcijos;
- širdies priepuolis, nenormalus širdies plakimas;
- kasos uždegimas, dėl kurio gali pasireikšti sunkus pilvo ir nugaros skausmas, susijęs su labai bloga savijauta.

Buvo pranešta apie toliau išvardytą šalutinį poveikį. Jeigu kuris nors iš išvardytų sutrikimų sukelia Jums problemų arba jeigu jis trunka ilgiau kaip vieną savaitę, turite kreiptis į gydytoją.

Dažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių): svaigulys, mieguistumas; palpitacijos (dažno stipraus širdies plakimo jutimas); paraudimas, kulkšnių patinimas (edema); pilvo skausmas, pykinimas.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių): nuotaikų kaita, nerimas, depresija, nemiga, drebulys, nenormalus skonio pojūtis, apalpinimas, skausmo jutimo išnykimas; regėjimo sutrikimai, regėjimo pablogėjimas, skambėjimas ausyse; mažas kraujospūdis; čiaudulys / sloga dėl nosies gleivinės uždegimo (rinitas); nevirškinimas, vėmimas; plaukų slinkimas, prakaitavimo sustiprėjimas, odos niežėjimas, odos spalvos pokytis; šlapinimosi sutrikimas, poreikis dažniau šlapintis naktį, šlapinimosi padažnėjimas; nesugebėjimas pasiekti erekciją, krūtų diskomfortas arba padidėjimas vyrams, skausmas, bloga savijauta, raumenų skausmas, raumenų mėšlungis; kūno masės padidėjimas arba sumažėjimas.

Reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių): minčių susipainiojimas.

Labai reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 000 žmonių): baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas, dėl to gali atsirasti neįprastų kraujosruvų ar greičiau pasireikšti kraujavimas (raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas); gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas (hiperglikemija); dantenų patinimas, pilvo pūtimas (skrandžio uždegimas [gastritas]); nenormali kepenų funkcija, kepenų uždegimas (hepatitas), odos pageltimas (gelta), kepenų fermentų suaktyvėjimas, kuris gali turėti įtakos kai kuriems medicininiams tyrimams; raumenų tempimo padidėjimas; kraujagyslių uždegimas, dažnai pasireiškiantis kartu su odos bėrimu, padidėjęs jautrumas šviesai; sutrikimas, pasireiškiantis rigidiškumu, drebuliu ir (arba) judėjimo sutrikimų deriniu.

Valsartanas

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis): sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, karščiavimas, infekcijos sukeltas gerklės skausmas ar burnos gleivinės žaizdos; savaiminis kraujavimas ar mėlynių susidarymas; padidėjęs kalio kiekis kraujyje; sutrikę kepenų veiklos rodiklių tyrimų rezultatai; sutrikusi inkstų veikla ir labai stipriai sutrikusi inkstų veikla; patinimas, daugiausia veido ir gerklės; raumenų skausmas; bėrimas, rausvai violetinės ar raudonos odos dėmės; karščiavimas; niežulys; alerginės reakcijos; pūslelė oda (pūsulinio dermatito požymis).

Jei pasireiškė kuri nors iš šių reakcijų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Imprida

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Nevartokite Imprida pakuotės, jei ji sugadinta ar pažeista.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imprida sudėtis

- Veikliosios Imprida medžiagos yra amlodipinas (amlodipino besilato pavidalu) ir valsartanas. Vienoje tabletėje yra 5 mg amlodipino ir 160 mg valsartano.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė; krosprovidonas A tipo; koloidinis silicio dioksidas, bevandenis; magnio stearatas; hipromeliozė; makrogolis 4000; talkas, titano dioksidas (E171); geltonasis geležies oksidas (E172).

Imprida išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imprida 5 mg/160 mg tabletė yra ovali, tamsiai geltona, vienoje jos pusėje įspausta “NVR”, kitoje - “ECE”.

Imprida tiekama pakuotėmis po 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ar 280 tablečių ir daugiadozėmis pakuotėmis, kuriose yra 4 dėžutės po 70 tablečių kiekvienoje, arba 20 dėžučių po 14 tablečių kiekvienoje. Visos pakuotės tiekiamos standartinėmis lizdinėmis plokštelėmis; taip pat gali būti tiekiamos pakuotės po 56, 98 ir 280 tablečių perforuotomis vienadozėmis lizdinėmis plokštelėmis. Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Imprida 10 mg/160 mg plėvele dengtos tabletės amlodipinas/valsartanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imprida ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imprida
3. Kaip vartoti Imprida
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imprida
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Imprida ir kam jis vartojamas

Imprida tabletėse yra dvi medžiagos: amlodipinas ir valsartanas. Abi šios medžiagos padeda mažinti kraujospūdį.

- Amlodipinas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama “kalcio kanalų blokatoriais”. Amlodipinas neleidžia kalciumui patekti į kraujagyslių sienelę, todėl kraujagyslių susitraukia.
- Valsartanas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama “angiotenzino-II receptorių blokatoriais”. Angiotenzinas II yra gaminamas organizme, jis skatina kraujagyslių susitraukimą, o tai didina kraujospūdį. Valsartanas veikia mažindamas angiotenzino II poveikį.

Tai reiškia, kad abi šios medžiagos padeda išvengti kraujagyslių susitraukimo. Joms veikiant, kraujagyslių atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Imprida skiriamas aukštam kraujospūdžiui gydyti tiems suaugusiems, kuriems kraujospūdžio pakankamai nemažino vien tik amlodipinas ar valsartanas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imprida

Imprida vartoti negalima

- jeigu yra alergija amlodipinui ar bet kuriam kitam kalcio kanalų blokatoriui. Alergija gali pasireikšti niežuliu, odos paraudimu ar apsunkintu kvėpavimu.
- jeigu yra alergija valsartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiškas, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imprida.
- jeigu yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ar tulžies sutrikimas, tokios kaip tulžinė kepenų cirozė ar tulžies stazė.
- jei esate daugiau nei 3 mėnesius nėščia. (Taip pat yra geriau vengti Imprida vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“)).
- jeigu Jums labai sumažėjęs kraujospūdis (yra hipotenzija).
- jeigu Jums susiaurėjęs aortos vožtuvas (yra aortos vožtuvo stenozė) arba pasireiškia kardiogeninis šokas (būklė, kai širdis negali aprūpinti organizmo reikiamu krauju kiekiu).
- jeigu pasireiškia širdies nepakankamumas po širdies priepuolio.

- jeigu Jūs sergate diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Jeigu kuris nors punktas tinka, nepradėkite vartoti Imprida ir pasakykite gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imprida:

- jeigu Jums bloga (vemiame ar viduriuojame).
- jeigu yra kepenų ar inkstų sutrikimų.
- jeigu Jums yra persodintas inkstas ar Jums buvo nustatytos susiaurėjusios inkstų arterijos.
- jeigu Jums yra pirminis hiperaldosteronizmas – būklė, veikianti inkstų liaukas.
- jeigu sergate širdies nepakankamumu arba Jus buvo ištikęs širdies priepuolis. Atidžiai laikykitės gydytojo nurodymų dėl pradinės dozės vartojimo. Gydytojas taip pat gali ištirti Jūsų inkstų veiklą.
- jeigu gydytojas sakė, kad Jūsų širdies vožtuvai yra susiaurėję (yra “aortos ar mitralinė stenozė”) arba, kad širdies raumens storis yra nenormaliai padidėjęs (yra “obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija”).
- jeigu Jums vartojant kitų vaistų (įskaitant angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių) pasireiškė patinimas, ypač veido ir gerklės. Jeigu Jums atsirastų šių simptomų, nutraukite Imprida vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Niekada daugiau nevartokite Imprida.
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų;
 - aliskireną.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „Imprida vartoti negalima“.

Jeigu kuris nors punktas tinka, pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Imprida.

Vaikams ir paaugliams

Imprida vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų amžiaus) nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Imprida

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitokių atsargumo priemonių. Kai kuriais atvejais gali tekti nutraukti vieno iš jų vartojimą. Tai ypač svarbu vartojant žemiau išvardytus vaistus:

- jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „Imprida vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu vartojate diuretikų (vaistų, kurie didina išskiriamo šlapimo kiekį);
- ličio (vaistas, kai kuriems depresijos tipams gydyti);
- kalį tausojančių diuretikų, kalio papildų arba druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio ar kitų vaistų, kurie gali didinti kalio kiekį organizme;
- tam tikrus nuskausminamuosius, tokius kaip nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ar selektyvius ciklooksigenazės-2 inhibitorius (COX-2 inhibitoriai). Gydytojas gali patikrinti inkstų funkciją;
- priešepilepsinių vaistų (pvz., karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, fosfenitoino, primidono);
- jonažolės preparatų;
- nitroglicerino ar kitų nitratų, arba kitų, “vazodilatoriais” vadinamų vaistų;
- vaistų, vartojamų ŽIV/AIDS gydyti (pvz., ritonaviro, indinaviro, nelfinaviro);
- vaistų, vartojamų grybelinių infekcijų gydymui (pvz., ketokonazolo, itrakonazolo);
- vaistų, vartojamų bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti (pvz., rifampicino, eritromicino, klaritromicino, telitromicino);

- verapamilio, diltiazemo (vartojamų širdies ligoms gydyti);
- simvastatino (padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojamo vaisto);
- dantroleno (į veną vartojamo vaisto, kai yra sunkių organizmo temperatūros reguliavimo sutrikimų);
- apsaugoti nuo transplantato atmetimo reakcijų vartojamų vaistų (ciklosporino).

Imprida vartojimas su maistu ir gėrimais

Imprida vartojantiems asmenims negalima valgyti greipfrutų ar gerti greipfrutų sulčių, kadangi greipfrutai ar greipfrutų sultys gali didinti veikliosios medžiagos amlodipino kiekį kraujyje ir dėl to gali neprognozuojamai sustiprėti kraujospūdį mažinantis Imprida poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galite būti pastojusi), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje Imprida. Imprida yra nerekomenduojamas ankstyvojo nėštumo laikotarpiu (pirmus 3 mėnesius) ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymas

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. Imprida nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimius gimė prieš laiką.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti svaigulį. Tai gali trukdyti sukaupti dėmesį. Todėl, kol nežinote, kaip šis vaistas veikia Jus, nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir nesiimkite kitokio dėmesio sukaupimo reikalaujančio darbo.

3. Kaip vartoti Imprida

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Tai padės pasiekti geriausių gydymo rezultatų ir sumažinti šalutinio poveikio riziką.

Įprastinė Imprida dozė yra viena tabletė per parą.

- Tinkamiausia vaistą vartoti kiekvieną dieną tuo pačiu metu.
- Tabletes nurykite, užgerdami stikline vandens.
- Imprida galima gerti valgio metu arba nevalgius. Nevartokite Imprida su greipfrutais ar greipfrutų sultimis.

Atsižvelgdamas į gydymo sukeliama poveikį, gydytojas gali siūlyti padidinti ar sumažinti dozę.

Paskirtos dozės viršyti negalima.

Imprida ir senyvi pacientai (vyresni nei 65 metų)

Didinant dozę, Jūsų gydytojas turi laikytis atsargumo priemonių.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Imprida dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Imprida tablečių arba jei Jūsų tablečių išgėrė kas nors kitas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Imprida

Jeigu pamiršote išgerti šio vaisto, išgerkite jį iškart prisiminę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku. Tačiau, jei jau beveik atėjo laikas kitai dozei, praleiskite pamirštąją. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Imprida

Jeigu nutrauksite Imprida vartojimą, Jūsų liga gali pasunkėti. Nenutraukite vaisto vartojimo, kol to padaryti nenurodys gydytojas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs ir jiems pasireiškus gali reikėti medicininės pagalbos:

Nedideliame skaičiui pacientų pasireiškė šie sunkūs šalutiniai reiškiniai (*gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių*). **Jeigu kuris nors iš jų pasireiškė, nedelsdami kreipkitės į gydytoją:**

Alerginės reakcijos, pasireiškiančios bėrimu, niežuliu, veido, lūpų ar liežuvio tinimu, apsunkintu kvėpavimu, mažu kraujospūdžiu (silpnumo, apsvaigimo pojūtis).

Kiti galimi Imprida šalutiniai reiškiniai:

Dažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių): gripo simptomai (gripas); užgulusi nosis, gerklės skausmas ir diskomfortas ryjant; galvos skausmas; rankų, plaštakų, kojų, čiurnų ar pėdų tinimas; nuovargis; astenija (bendras silpnumas); raudonis ir šilumos pojūtis veide ir (ar) kakle.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių): svaigulys; pykinimas ir pilvo skausmas; burnos sausmė; mieguistumas, rankų ar pėdų dilgčiojimas ar sustingimas, vertigo; dažnas širdies plakimas, taip pat ir permušimai; svaigulys stojantis; kosulys; viduriavimas; vidurių užkietėjimas; odos bėrimas, odos paraudimas; sąnarių tinimas, nugaros skausmas; sąnarių skausmas.

Reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių): nerimas; spengimas ausyse; alpulys; gaususis šlapinimasis nei paprastai ar dažnesnis noras šlapintis nei paprastai; nesugebėjimas sukelti ar palaikyti erekciją; sunkumo pojūtis; žemas kraujospūdis, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip svaigulys ar svaigulys; per gausus prakaitavimas; viso kūno odos bėrimas; niežulys; raumenų spazmai.

Jei kuris iš šių reiškinų vargina, kreipkitės į gydytoją.

Šalutiniai reiškiniai, kurie pasireiškė vartojant vien tik amlodipiną ar valsartaną, ir kurie arba nebuvo stebėti vartojant Imprida, arba kurių pasireiškė dažniau nei vartojant Imprida:

Amlodipinas

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pavartojus šio vaisto, pasireiškia kuris nors toliau išvardytas labai retas, bet sunkus šalutinis poveikis:

- staiga atsiradęs švokštimas, krūtinės skausmas, dusulys ar kvėpavimo pasunkėjimas;
- akių vokų, veido ar lūpų patinimas;
- liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurio gali labai pasunkėti kvėpavimas;
- sunkios odos reakcijos, įskaitant intensyvią odos bėrimą, dilgėlinę, viso kūno odos paraudimą, sunkų niežėjimą, odos pūslėtumą, lupimąsi ir patinimą, gleivinių uždegimą (*Stevens-Johnson sindromas*), arba kitos alerginės reakcijos;
- širdies priepuolis, nenormalus širdies plakimas;
- kasos uždegimas, dėl kurio gali pasireikšti sunkus pilvo ir nugaros skausmas, susijęs su labai bloga savijauta.

Buvo pranešta apie toliau išvardytą šalutinį poveikį. Jeigu kuris nors iš išvardytų sutrikimų sukelia Jums problemų arba jeigu jis trunka ilgiau kaip vieną savaitę, turite kreiptis į gydytoją.

Dažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 žmonių): svaigulys, mieguistumas; palpitacijos (dažno stipraus širdies plakimo jautumas); paraudimas, kulkšnių patinimas (edema); pilvo skausmas, pykinimas.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 100 žmonių): nuotaikų kaita, nerimas, depresija, nemiga, drebulys, nenormalus skonio pojūtis, apalpinimas, skausmo jutimo išnykimas; regėjimo sutrikimai, regėjimo pablogėjimas, skambėjimas ausyse; mažas kraujospūdis; čiaudulys / sloga dėl nosies gleivinės uždegimo (rinitas); nevirškinimas, vėmimas; plaukų slinkimas, prakaitavimo sustiprėjimas, odos niežėjimas, odos spalvos pokytis; šlapinimosi sutrikimas, poreikis dažniau šlapintis naktį, šlapinimosi padažnėjimas; nesugebėjimas pasiekti erekciją, krūtų diskomfortas arba padidėjimas vyrams, skausmas, bloga savijauta, raumenų skausmas, raumenų mėšlungis; kūno masės padidėjimas arba sumažėjimas.

Reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 1 000 žmonių): minčių susipainiojimas.

Labai reti (gali pasireikšti mažiau nei 1 iš 10 000 žmonių): baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas, dėl to gali atsirasti neįprastų kraujosruvų ar greičiau pasireikšti kraujavimas (raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas); gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas (hiperglikemija); dantenų patinimas, pilvo pūtimas (skrandžio uždegimas [gastritas]); nenormali kepenų funkcija, kepenų uždegimas (hepatitas), odos pageltimas (gelta), kepenų fermentų suaktyvėjimas, kuris gali turėti įtakos kai kuriems medicininiams tyrimams; raumenų tempimo padidėjimas; kraujagyslių uždegimas, dažnai pasireiškiantis kartu su odos bėrimu, padidėjęs jautrumas šviesai; sutrikimas, pasireiškiantis rigidiškumu, drebuliu ir (arba) judėjimo sutrikimų deriniu.

Valsartanas

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis): sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, karščiavimas, infekcijos sukeltas gerklės skausmas ar burnos gleivinės žaizdos; savaiminis kraujavimas ar mėlynų susidarymas; padidėjęs kalio kiekis kraujyje; sutrikę kepenų veiklos rodiklių tyrimų rezultatai; sutrikusi inkstų veikla ir labai stipriai sutrikusi inkstų veikla; patinimas, daugiausia veido ir gerklės; raumenų skausmas; bėrimas, rausvai violetinės ar raudonos odos dėmės; karščiavimas; niežulys; alerginės reakcijos; pūslelė oda (pūsulinio dermatito požymis).

Jei pasireiškė kuri nors iš šių reakcijų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Imprida

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Nevartokite Imprida pakuotės, jei ji sugadinta ar pažeista.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imprida sudėtis

- Veikliosios Imprida medžiagos yra amlodipinas (amlodipino besilato pavidalu) ir valsartanas. Vienoje tabletėje yra 10 mg amlodipino ir 160 mg valsartano.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė; krosprovidonas A tipo; koloidinis silicio dioksidas, bevandenis; magnio stearatas; hipromeliozė; makrogolis 4000; talkas, titano dioksidas (E171); geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172).

Imprida išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imprida 10 mg/160 mg tabletė yra ovali, šviesiai geltona, vienoje jos pusėje įspausta “NVR”, kitoje - “UIC”.

Imprida tiekama pakuotėmis po 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ar 280 tablečių ir daugiadozėmis pakuotėmis, kuriose yra 4 dėžutės po 70 tablečių kiekvienoje, arba 20 dėžučių po 14 tablečių kiekvienoje. Visos pakuotės tiekiamos standartinėmis lizdinėmis plokštelėmis; taip pat gali būti tiekiamos pakuotės po 56, 98 ir 280 tablečių perforuotomis vienadozėmis lizdinėmis plokštelėmis. Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 976 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsamī informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklapyje
<http://www.ema.europa.eu>