

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Imprida 5 mg/80 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 80 mg valsartanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Tmavožltá okrúhla filmom obalená tableta so skoseným okrajom, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „NV“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Imprida je indikovaná u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou amlodipínom alebo valsartanom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie lieku Imprida je jedna tableta denne.

Impridu 5 mg/80 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným amlodipínom v dávke 5 mg alebo valsartanom v dávke 80 mg

Impridu možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúča sa individuálne titrovať dávku zložkami lieku (t.j. amlodipínom a valsartanom) skôr, ako sa prejde na fixnú kombináciu dávok. Keď je to z klinického hľadiska vhodné, možno uvažovať o priamom prechode z monoterapie na fixnú kombináciu dávok.

Pre pohodlnejšie užívanie pacienti, ktorí dostávajú valsartan a amlodipín v osobitných tabletách/kapsulách, môžu prejsť na Impridu, ktorá obsahuje zložky v rovnakých dávkach.

Zhoršenie funkcie obličiek

Nie sú dostupné klinické údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Pri stredne ťažkom zhoršení funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

Zhoršenie funkcie pečene

Imprida je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pri podávaní Impridy pacientom so zhoršením funkcie pečene alebo obštrukciou žlčových ciest je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu. Odporúčané dávkovanie amlodipínu nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Impridu u vhodných pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1), ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má ako monoterapia alebo ako amlodipínová zložka použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

U starších pacientov sa vyžaduje opatrnosť pri zvýšení dávkovania. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Impridu u vhodných starších pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1) sa má ako monoterapia alebo ako amlodipínová zložka použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Impridy u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podania

Na perorálne použitie.

Odporúča sa užívať Impridu s trochou vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažké zhoršenie funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Súbežné používanie Impridy s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia a pokročilý stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa pozorovala výrazná hypotenzia u 0,4% pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Impridou. U pacientov s aktivovaným systémom renín-angiotenzín (ako sú pacienti s depléciou objemu a/alebo soli liečení vysokými dávkami diuretík), ktorí dostávajú blokátory angiotenzínových receptorov, sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Odporúča sa úprava tohto stavu pred podaním Impridy alebo starostlivý lekársky dohľad na začiatku liečby.

Ak pri užívaní Impridy vznikne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a v prípade potreby podať intravenóznú infúziu fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

Hyperkaliémia

Pri súčasnom užívaní doplnkov draslíka, diuretik šetriacich kálium, náhrad soli obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka (heparín, atď.), je potrebná opatrnosť a časté monitorovanie hladín draslíka.

Stenóza renálnej artérie

Imprida sa má používať s opatrnosťou na liečbu hypertenzie u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke, pretože u takýchto pacientov sa môže zvýšiť močovina v krvi a kreatinín v sére.

Transplantácia obličky

Zatiaľ nie sú skúsenosti s bezpečným použitím Impridy u pacientov, ktorí sa nedávno podrobili transplantácii obličky.

Zhoršenie funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľou. Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. Osobitná opatrnosť je potrebná pri podávaní Impridy pacientom s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene alebo obštrukciou žľových ciest.

U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu.

Zhoršenie funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek ($GFR >30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nie je potrebná úprava dávkovania Impridy. Pri stredne ťažkom zhoršení funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín je ovplyvnený primárnym ochorením.

Angioedém

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasivky, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Imprida sa má okamžite vysadiť a nemá sa znova podať pacientom, u ktorých vznikne angioedém.

Zlyhanie srdca/stav po infarkte myokardu

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi ACE a antagonistami receptorov angiotenzínu spájala s oligúriou a/alebo progredujúcou azotémiou a (zriedka) s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo úmrtím. Podobné následky boli hlásené pri valsartane. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyhávaním srdca alebo po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhaním srdca triedy III a IV podľa NYHA (New York Heart Association Classification) neischemickej etiológie sa amlodipín spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek tomu, že v porovnaní s placebom nebol významný rozdiel v incidencii zhoršenia zlyhania srdca.

Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s mitrálnou stenózou alebo významnou aortálnou stenózou, ktorá nie je závažná.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a ARB sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Imprida sa neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne liekové interakčné štúdie s Impridou a inými liekmi.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva

Bežne používané antihypertenzíva (napr. alfablokátory, diuretika) a iné lieky, ktoré môžu vyvolať hypotenzívne nežiaduce účinky (napr. tricyklické antidepresíva, alfablokátory na liečbu benígnej hyperplázie prostaty), môžu zvyšovať antihypertenzívny účinok kombinácie.

Interakcie s amlodipínom

Súčasné užívanie sa neodporúča

Grapefruit alebo grapefruitová šťava

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

Inhibitory CYP3A4

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4 (antikonvulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, Hypericum perforatum)

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

Simvastatín

Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77% v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Iné

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

Interakcie s valsartanom

Súčasné užívanie sa neodporúča

Lítium

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane valsartanu sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Preto sa počas súbežného používania odporúča starostlivo monitorovať koncentrácie lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, Imiprida môže pravdepodobne ďalej zvýšiť riziko toxických príznakov lítia.

Diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka

Ak sa má v kombinácii s valsartanom predpísať liek, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa monitorovať plazmatické hladiny draslíka.

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

Nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, acetylsalicylovej kyseliny (>3 g/deň) a neselektívnych NSAIDs

Keď sa antagonisty angiotenzínu II podávajú súčasne s NSAIDs, môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Okrem toho súbežné užívanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže mať za následok väčšie riziko zhoršovania funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

Inhibítory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)

Výsledky štúdie *in vitro* s tkanivom ľudskej pečene ukazujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu.

Duálna inhibícia RAAS pôsobením ARB, inhibítorov ACE alebo aliskirenu

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Iné

Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Amlodipín

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

Valsartan

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli nezvratné; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre túto skupinu liekov. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zhoršenie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Laktácia

Nie sú dostupné informácie o použití Impridy v období dojčenia, preto sa Imprida neodporúča a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické štúdie o fertilitate pri Impride.

Valsartan

Valsartan nemá nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc potkana pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia než maximálna odporúčaná dávka u ľudí pri prepočte na mg/m² (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti užívajúci Impridu majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Bezpečnosť Impridy sa vyhodnotila v piatich kontrolovaných klinických skúšaníach s 1 75 pacientmi, z ktorých 2 613 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom. Zistilo sa, že nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytujú najčastejšie alebo sú najvýznamnejšie alebo najzávažnejšie: nazofaryngitída, chrípka, precitlivosť, bolesť hlavy, synkopa, ortostatická hypotenzia, edém, jamkovitý edém, edém tváre, periférny edém, únava, sčervenanie, asténia a nával horúčavy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia		
		Imprida	Amlodipín	Valsartan
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Časté	--	--
	Chrípka	Časté	--	--
Poruchy krvi a lymfatického systému	Znížený hemoglobín a hematokrit	--	--	Neznáme
	Leukopénia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Neutropénia	--	--	Neznáme
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivosť	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté	--	--
	Hyperkalcémia	Menej časté	--	--
	Hyperglykémia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Hyperlipidémia	Menej časté	--	--
	Hyperurikémia	Menej časté	--	--
	Hypokaliémia	Časté	--	--
	Hyponatriémia	Menej časté	--	--
Psychické poruchy	Depresia	--	Menej časté	--
	Úzkosť	Zriedkavé	--	--
	Nespavosť/poruchy spánku	--	Menej časté	--
	Kolísanie nálady	--	Menej časté	--
	Zmätenosť	--	Zriedkavé	--

Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia	Menej časté	--	--
	Závraty	Menej časté	Časté	--
	Posturálne závraty	Menej časté	--	--
	Dysgeúzia	--	Menej časté	--
	Extrapiramídový syndróm	--	Neznáme	--
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	--
	Hypertónia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Parestézia	Menej časté	Menej časté	--
	Periférna neuropatia, neuropatia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Somnolencia	Menej časté	Časté	--
	Synkopa	--	Menej časté	--
	Tremor	--	Menej časté	--
	Hypoestézia	--	Menej časté	--
Poruchy oka	Porucha videnia	Zriedkavé	Menej časté	--
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	--
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Zriedkavé	Menej časté	--
	Vertigo	Menej časté	--	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté	Časté	--
	Synkopa	Zriedkavé	--	--
	Tachykardia	Menej časté	--	--
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)	--	Veľmi zriedkavé	--
	Infarkt myokardu	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy ciev	Sčervenanie	--	Časté	--
	Hypotenzia	Zriedkavé	Menej časté	--
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	--	--
	Vaskulitída	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Dyspnoe	--	Menej časté	--
	Faryngolaryngeálna bolesť	Menej časté	--	--
	Rinitída	--	Menej časté	--
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neprijemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté
	Zmena vo vyprázdňovaní čriev	--	Menej časté	--
	Zápcha	Menej časté	--	--
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	--
	Suchosť v ústach	Menej časté	Menej časté	--
	Dyspepsia	--	Menej časté	--
	Gastritída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Hyperplázia d'asien	--	Veľmi zriedkavé	--
	Nauzea	Menej časté	Časté	--
	Pankreatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Vracanie	--	Menej časté	--

Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálne funkčné testy pečene vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi	--	Veľmi zriedkavé*	Neznáme
	Hepatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	--	Menej časté	--
	Angioedém	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
	Bulózna dermatitída	--	--	Neznáme
	Erytém	Menej časté	--	--
	Multiformný erytém	--	Veľmi zriedkavé	--
	Exantém	Zriedkavé	Menej časté	--
	Hyperhidróza	Zriedkavé	Menej časté	--
	Reakcia z fotosenzitivity	--	Menej časté	--
	Pruritus	Zriedkavé	Menej časté	Neznáme
	Purpura	--	Menej časté	--
	Exantém	Menej časté	Menej časté	Neznáme
	Zmena farby kože	--	Menej časté	--
	Urtikária a iné formy exantému	--	Veľmi zriedkavé	--
	Exfoliatívna dermatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Stevensov-Johnsonov syndróm	--	Veľmi zriedkavé	--
	Quinckeho edém	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Menej časté	Menej časté	--
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	--
	Opuch kĺbov	Menej časté	--	--
	Svalové kŕče	Zriedkavé	Menej časté	--
	Myalgia	--	Menej časté	Neznáme
	Opuch členkov	--	Časté	--
	Pocit ťažoby	Zriedkavé	--	--
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšeny kreatinín v krvi	--	--	Neznáme
	Porucha močenia	--	Menej časté	--
	Nyktúria	--	Menej časté	--
	Polakizúria	Zriedkavé	Menej časté	--
	Polyúria	Zriedkavé	--	--
	Zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek	--	--	Neznáme

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	--	Menej časté	--
	Erektálna dysfunkcia	Zriedkavé	--	--
	Gynekomastia	--	Menej časté	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté	Menej časté	--
	Neprijemné pocity, celková nevoľnosť	--	Menej časté	--
	Únava	Časté	Časté	Menej časté
	Edém tváre	Časté	--	--
	Sčervenenie, nával horúčavy	Časté	--	--
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	--	Menej časté	--
	Edém	Časté	Časté	--
	Periférny edém	Časté	--	--
	Bolesť	--	Menej časté	--
	Jamkovitý edém	Časté	--	--
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený draslík v krvi	--	--	Neznáme
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--
	Zníženie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--

* Najčastejšie charakteru cholestázy

Ďalšie informácie o kombinácii

Periférny edém, známy vedľajší účinok amlodipínu, sa spravidla pozoroval s nižšou incidenciou u pacientov, ktorí dostávali kombináciu amlodipín/valsartan ako u pacientov, ktorí dostávali samotný amlodipín. V dvojito slepých, kontrolovaných klinických skúšaní bola nasledujúca incidencia periférneho edému podľa dávky:

% pacientov, u ktorých sa vyskytol periférny edém		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipín (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

Priemerná incidencia periférneho edému pri kombinácii amlodipín/valsartan rovnomerne rozložená na všetky dávky bola 5,1%.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek (amlodipíne alebo valsartane) môžu predstavovať potenciálne nežiaduce reakcie aj pri Impride, hoci sa v klinických skúšaní alebo po uvedení na trh nepozorovali.

Amlodipín

Časté

Somnolencia, závraty, palpitácie, abdominálna bolesť, nauzea, opuch členkov.

Menej časté

Insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia, tremor, dysgeúzia, synkopa, hypoestézia, poruchy videnia (vrátane diplopie), tinnitus, hypotenzia, dyspnoe, rinitída, vracanie, dyspepsia, alopecia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, exantém, myalgia, svalové kŕče, bolesť, ťažkosti pri močení, zvýšená frekvencia močenia, impotencia, gynekomastia, bolesť na hrudi, celková nevoľnosť, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti.

Zriedkavé

Zmätenosť.

Veľmi

Leukopénia, trombocytopenia, alergické reakcie, hyperglykémia, zvýšený svalový

zriedkavé tonus, periférna neuropatia, infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení), vaskulitída, pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy, hepatitída, ikterus, zvýšenie hepatálnych enzýmov*, angioedém, erythema multiforme, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinceho edém, fotosenzitivita.

* najčastejšie charakteru cholestázy

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Valsartan

Neznáme Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopenia, zvýšenie hladiny draslíka v sére, zvýšenie hodnôt funkčných testov pečene vrátane zvýšenia sérového bilirubínu, zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére, angioedém, myalgia, vaskulitída, precitlivenosť vrátane sérovej choroby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

S predávkovaním Impridy nie sú skúsenosti. Hlavným príznakom predávkovania valsartanu je asi výrazná hypotenzia so závratmi. Predávkovanie amlodipínu môže mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku a šok končiaci sa smrťou.

Liečba

Ak k požitiu lieku došlo nedávno, možno zvážiť vyvolanie vracania alebo výplach žalúdka. Ukázalo sa, že podanie aktívneho uhlia zdravým dobrovoľníkom ihneď alebo do dvoch hodín od požitia amlodipínu významne znížilo jeho absorpciu. Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Impridy vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jeho podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

Nie je pravdepodobné, že sa valsartan alebo amlodipín odstráni hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín; antagonisti angiotenzínu II, kombinácie; antagonisti angiotenzínu II a blokátory kalciových kanálov, ATC kód: C09DB01

Imprida kombinuje dve antihypertenzívne zlúčeniny s komplementárnymi mechanizmami znižovania krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do liekovej triedy antagonistov kalcia a valsartan do triedy antagonistov angiotenzínu II. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka samotná.

Amlodipín/Valsartan

Kombinácia amlodipínu a valsartanu vyvoláva aditívne zníženie krvného tlaku súvisiace s dávkou v celom rozmedzí terapeutických dávok. Antihypertenzívny účinok jednorazovej dávky tejto kombinácie pretrvával 24 hodín.

Klinické skúšania kontrolované placebom

Viac ako 1 400 pacientov s hypertenziou dostávalo Impridu raz denne v dvoch klinických skúšaniach kontrolovaných placebom. Boli do nich zaradení dospelí s miernou až stredne ťažkou nekomplikovanou esenciálnou hypertenziou (priemerný diastolický tlak krvi v sede ≥ 95 a < 110 mmHg). Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – zlyhanie srdca, diabetes typu I a nedostatočne kontrolovaný diabetes typu II a v anamnéze infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda v priebehu jedného roka – boli vylúčení.

Klinické skúšania kontrolované účinným liekom u pacientov, ktorí nereagovali na monoterapiu

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami kontrolovanom účinnou látkou sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci obdobia medzi dávkami < 90 mmHg na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením krvného tlaku pri dávke 160 mg valsartanu u 75% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg a u 62% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 5 mg/160 mg v porovnaní s 53% pacientov, ktorí ostali na 160 mg valsartanu. Pridanie 10 mg a 5 mg amlodipínu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 6,0/4,8 mmHg a 3,9/2,9 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na 160 mg valsartanu.

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami kontrolovanom účinnou látkou sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci obdobia medzi dávkami < 90 mmHg na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením krvného tlaku pri dávke 10 mg amlodipínu u 78% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg v porovnaní so 67% pacientov, ktorí ostali na 10 mg amlodipínu. Pridanie 160 mg valsartanu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 2,9/2,1 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na 10 mg amlodipínu.

Imprida sa skúmala aj v klinickom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou so 130 pacientmi s hypertenziou s priemerným diastolickým krvným tlakom v sede ≥ 110 mmHg a < 120 mmHg. V tomto klinickom skúšaní (východisková hodnota tlaku krvi 171/113 mmHg) znížil liečebný režim Impridy v dávke 5 mg/160 mg titrovanej na 10 mg/160 mg krvný tlak v sede o 36/29 mmHg v porovnaní s 32/28 mmHg pri liečebnom režime lisinoprilu/hydrochlorotiazidu v dávke 10 mg/12,5 mg titrovanej na 20 mg/12,5 mg.

Vo dvoch klinických skúšaniach s dlhodobým následným sledovaním pretrvával účinok Impridy počas jedného roka. Náhle vysadenie Impridy sa nespájalo s rýchlym vzostupom krvného tlaku.

Vek, pohlavie, rasa alebo index telesnej hmotnosti (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) neovplyvnili odpoveď na Impridu.

Imprida sa neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou. Valsartan sa skúmal u pacientov po infarkte myokardu a so zlyhaním srdca. Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdenou ischemickou chorobou srdca.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Impride inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta. Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprevádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bezo zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dp/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoatriálneho uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidít a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5%), diabetu 2. typu (36,1%), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6%), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9%), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9%).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95% IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhávania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidónu (10,2% oproti 7,7%, RR 1,38, 95% IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: RR 0,96, 95% IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonist receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT_1 , ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu II po blokáde receptora AT_1 valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor podtypu AT_2 , čo môže vyvážať účinok stimulácie receptora AT_1 . Valsartan nevykazuje čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT_1 a má oveľa vyššiu (asi 20 000-násobnú) afinitu k receptoru AT_1 než k AT_2 .

Valsartan neinhibuje ACE, známy tiež ako kinináza II, ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Pretože účinok na ACE a potenciácia bradykinínu alebo substancie P nie sú prítomné, antagonizujú angiotenzín II pravdepodobne nevyvolávajú kašeľ. V klinických skúšaníach, v ktorých sa valsartan porovnával s inhibítorom ACE, bola incidencia suchého kašľa významne nižšia ($p < 0,05$) u pacientov liečených valsartanom než u pacientov liečených inhibítorom ACE (2,6% oproti 7,9%). V klinickom skúšaní s pacientmi, ktorí mali v anamnéze suchý kašeľ počas liečby inhibítorom ACE, malo kašeľ 19,5% osôb užívajúcich valsartan a 19,0% užívajúcich tiazidové diuretikum v porovnaní so 68,5% osôb, ktorým sa podával inhibítor ACE ($p < 0,05$). Valsartan neblokuje ani sa neviaže na receptory iných hormónov alebo iónové kanály, o ktorých je známe, že sú dôležité v kardiovaskulárnej regulácii.

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou vyvoláva pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky nastupuje antihypertenzívny účinok v priebehu 2 hodín a maximálny pokles krvného tlaku sa dosiahne počas 4–6 hodín. Antihypertenzívny účinok pretrváva 24 hodín po podaní. Pri opakovanom podávaní maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke sa spravidla dosiahne v priebehu 2–4 týždňov a zachováva sa počas dlhodobej liečby. Náhle vysadenie valsartanu sa nespájalo s náhlym zvýšením krvného tlaku, ani inými nežiaducimi klinickými udalosťami.

Iné: duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] a VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a ARB.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a ARB.

Inhibítory ACE a ARB sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou (pozri časť 4.4).

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo ARB u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín a valsartan majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/Valsartan

Po perorálnom podaní Impridy sa maximálne plazmatické koncentrácie valsartanu dosiahnu za 3 a amlodipínu za 6–8 hodín. Rýchlosť a miera absorpcie Impridy sa rovnajú biologickej dostupnosti valsartanu a amlodipínu, keď sa podávajú ako osobitné tablety.

Amlodipín

Absorpcia: Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa vypočítala medzi 64% a 80%. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia: Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že približne 97,5% cirkulujúceho liečiva sa viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia: Amlodipín sa extenzívne (približne 90%) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity.

Eliminácia: Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu po kontinuálnom podávaní za 7-8 dní. Močom sa vylúči 10% pôvodného amlodipínu a 60% jeho metabolitov.

Valsartan

Absorpcia: Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 2-4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23%. Jedlo znižuje expozíciu valsartanu (stanovené ako AUC) asi o 40% a maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) asi o 50%, aj keď asi po 8 hodinách od podania sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užili buď s jedlom, alebo nalačno. Tento pokles AUC však nesprevádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže užívať buď s jedlom, alebo bez jedla.

Distribúcia: Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa extenzívne nedistribuuje do tkanív. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny séra (94-97%), prevažne na sérový albumín.

Biotransformácia: Valsartan sa netransformuje vo veľkom rozsahu, pretože iba asi 20% dávky sa nájde ako metabolity. V plazme bol v nízkych koncentráciách zistený hydroxymetabolit (menej ako 10% AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neaktívny.

Eliminácia: Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ($t_{1/2\alpha} < 1$ hod a $t_{1/2\beta}$ asi 9 hod). Valsartan sa primárne eliminuje stolicou (asi 83% dávky) a močom (asi 13% dávky), prevažne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní plazmatický klírens valsartanu je asi 2 l/hod a jeho renálny klírens 0,62 l/hod (asi 30% celkového klírnsu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u mladých a starších pacientov. U starších pacientov klírens amlodipínu má tendenciu klesať, čo spôsobuje zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie polčasu eliminácie. Priemerná systémová AUC valsartanu je o 70% vyššia u starších ako u mladých ľudí, preto je pri zvyšovaní dávkovania potrebná opatrnosť.

Zhoršenie funkcie obličiek

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje. Podľa očakávania pri zlúčenine, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30% celkového plazmatického klírnsu, sa nepozorovala žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu.

Zhoršenie funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60%. V priemere je u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým chronickým ochorením pečene expozícia (stanovená hodnotami AUC) valsartanu dvojnásobná v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (so zodpovedajúcim vekom, pohlavím a telesnou hmotnosťou). U pacientov s ochorením pečene je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín/Valsartan

V štúdiách na zvieratách sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie s možným klinickým významom:

Histopatologické príznaky zápalu sliznice žalúdka sa pozorovali u samcov potkanov pri expozícii asi 1,9-krát (valsartan) a 2,6-krát (amlodipín) vyššej, než sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Pri vyšších expozíciách dochádzalo k ulcerácii a erózii žalúdočnej sliznice u samcov aj samíc. Podobné zmeny sa tiež pozorovali v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 8,5-11,0-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

Vyššia incidencia a závažnosť bazofilie/hyalinizácie renálnych tubulov, dilatácie a obličkových valcov, ako aj intersticiálny lymfocytový zápal a hypertrofia medie arteriol sa zistili pri expozícii 8-13-krát (valsartan) a 7-8-krát (amlodipín) vyššej, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Podobné zmeny sa našli aj v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 8,5-11,0-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

V štúdii embryu-fetálneho vývoja potkanov sa zaznamenali vyššie incidencie dilatovaných močovodov, malformácií sternebrae a neosifikovaných článkov predných končatín pri expozíciách asi 12-krát (valsartan) a 10-krát (amlodipín) vyšších, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Dilatované močovody sa našli aj v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 12-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu). V tejto štúdii boli prítomné iba slabé príznaky toxicity u gravidných samíc (stredne závažný pokles telesnej hmotnosti). Hladina bez pozorovaného účinku z hľadiska účinkov na vývoj predstavovala 3-násobok (valsartan) a 4-násobok (amlodipín) klinickej expozície (na základe AUC).

Pri jednotlivých zložkách sa nenašli dôkazy mutagenity, klastogenity alebo karcinogenity.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov krvných buniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie dusíka močoviny v krvi a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofiliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri porovnateľných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie, vrátane zvýšeného dusíka močoviny a kreatinínu v krvi.

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý zvlášť u kozmáčov vyvoláva dlhodobú hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nezdá, že by hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek bola významná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón typu A

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Obal tablety:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Makrogol 4000

Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC blistre. Jeden blister obsahuje 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet a spoločné balenia obsahujúce 280 (4x70 alebo 20x14) filmom obalených tabliet.

PVC/PVDC blistre s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky. Jeden blister obsahuje 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia: 56, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. január 2007

Dátum posledného predĺženia: 17. január 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Imprida 5 mg/160 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Tmavožltá oválna filmom obalená tableta s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „ECE“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Imprida je indikovaná u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou amlodipínom alebo valsartanom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie lieku Imprida je jedna tableta denne.

Impridu 5 mg/160 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným amlodipínom v dávke 5 mg alebo valsartanom v dávke 160 mg.

Impridu možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúča sa individuálne titrovať dávku zložkami lieku (t.j. amlodipínom a valsartanom) skôr, ako sa prejde na fixnú kombináciu dávok. Keď je to z klinického hľadiska vhodné, možno uvažovať o priamom prechode z monoterapie na fixnú kombináciu dávok.

Pre pohodlnejšie užívanie pacienti, ktorí dostávajú valsartan a amlodipín v osobitných tabletách/kapsulách, môžu prejsť na Impridu, ktorá obsahuje zložky v rovnakých dávkach.

Zhoršenie funkcie obličiek

Nie sú dostupné klinické údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Pri stredne ťažkom zhoršení funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

Zhoršenie funkcie pečene

Imprida je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pri podávaní Impridy pacientom so zhoršením funkcie pečene alebo obštrukciou žlčových ciest je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu. Odporúčané dávkovanie amlodipínu nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Impridu u vhodných pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1), ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má ako monoterapia alebo ako amlodipínová zložka použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

U starších pacientov sa vyžaduje opatrnosť pri zvýšení dávkovania. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Impridu u vhodných starších pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1) sa má ako monoterapia alebo ako amlodipínová zložka použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Impridy u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podania

Na perorálne použitie.

Odporúča sa užívať Impridu s trochou vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažké zhoršenie funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Súbežné používanie Impridy s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia a pokročilý stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa pozorovala výrazná hypotenzia u 0,4% pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Impridou. U pacientov s aktivovaným systémom renín-angiotenzín (ako sú pacienti s depléciou objemu a/alebo soli liečení vysokými dávkami diuretík), ktorí dostávajú blokátory angiotenzínových receptorov, sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Odporúča sa úprava tohto stavu pred podaním Impridy alebo starostlivý lekársky dohľad na začiatku liečby.

Ak pri užívaní Impridy vznikne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a v prípade potreby podať intravenóznú infúziu fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

Hyperkaliémia

Pri súčasnom užívaní doplnkov draslíka, diuretik šetriacich kálium, náhrad soli obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka (heparín, atď.), je potrebná opatrnosť a časté monitorovanie hladín draslíka.

Stenóza renálnej artérie

Imprida sa má používať s opatrnosťou na liečbu hypertenzie u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke, pretože u takýchto pacientov sa môže zvýšiť močovina v krvi a kreatinín v sére.

Transplantácia obličky

Zatiaľ nie sú skúsenosti s bezpečným použitím Impridy u pacientov, ktorí sa nedávno podrobili transplantácii obličky.

Zhoršenie funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľou. Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. Osobitná opatrnosť je potrebná pri podávaní Impridy pacientom s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene alebo obštrukciou žľových ciest.

U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu.

Zhoršenie funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek ($GFR >30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nie je potrebná úprava dávkovania Impridy. Pri stredne ťažkom zhoršení funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín je ovplyvnený primárnym ochorením.

Angioedém

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasivky, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Imprida sa má okamžite vysadiť a nemá sa znova podať pacientom, u ktorých vznikne angioedém.

Zlyhanie srdca/stav po infarkte myokardu

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi ACE a antagonistami receptorov angiotenzínu spájala s oligúriou a/alebo progredujúcou azotémiou a (zriedka) s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo úmrtím. Podobné následky boli hlásené pri valsartane. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyhávaním srdca alebo po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhaním srdca triedy III a IV podľa NYHA (New York Heart Association Classification) neischemickej etiológie sa amlodipín spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek tomu, že v porovnaní s placebom nebol významný rozdiel v incidencii zhoršenia zlyhania srdca.

Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s mitrálnou stenózou alebo významnou aortálnou stenózou, ktorá nie je závažná.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a ARB sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Imprida sa neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne liekové interakčné štúdie s Impridou a inými liekmi.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva

Bežne používané antihypertenzíva (napr. alfablokátory, diuretiká) a iné lieky, ktoré môžu vyvolať hypotenzívne nežiaduce účinky (napr. tricyklické antidepresíva, alfablokátory na liečbu benígnej hyperplázie prostaty), môžu zvyšovať antihypertenzívny účinok kombinácie.

Interakcie s amlodipínom

Súčasné užívanie sa neodporúča

Grapefruit alebo grapefruitová šťava

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

Inhibitory CYP3A4

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4 (antikonvulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, Hypericum perforatum)

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

Simvastatín

Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77% v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Iné

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

Interakcie s valsartanom

Súčasné užívanie sa neodporúča

Lítium

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane valsartanu sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Preto sa počas súbežného používania odporúča starostlivo monitorovať koncentrácie lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, Imprida môže pravdepodobne ďalej zvýšiť riziko toxických príznakov lítia.

Diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka

Ak sa má v kombinácii s valsartanom predpísať liek, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa monitorovať plazmatické hladiny draslíka.

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

Nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, acetylsalicylovej kyseliny (>3 g/deň) a neselektívnych NSAIDs

Keď sa antagonisti angiotenzínu II podávajú súčasne s NSAIDs, môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Okrem toho súbežné užívanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže mať za následok väčšie riziko zhoršovania funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

Inhibítory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)

Výsledky štúdie *in vitro* s tkanivom ľudskej pečene ukazujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu.

Duálna inhibícia RAAS pôsobením ARB, inhibítorov ACE alebo aliskirenu

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Iné

Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Amlodipín

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

Valsartan

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli nezvratné; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre túto skupinu liekov. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zhoršenie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Laktácia

Nie sú dostupné informácie o použití Impridy v období dojčenia, preto sa Imprida neodporúča a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické štúdie o fertilitate pri Impride.

Valsartan

Valsartan nemal nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samic potkana pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia než maximálna odporúčaná dávka u ľudí pri prepočte na mg/m² (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti užívajúci Impridu majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Bezpečnosť Impridy sa vyhodnotila v piatich kontrolovaných klinických skúšaníach s 5 175 pacientmi, z ktorých 2 613 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom. Zistilo sa, že nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytujú najčastejšie alebo sú najvýznamnejšie alebo najzávažnejšie: nazofaryngitída, chrípka, precitlivosť, bolesť hlavy, synkopa, ortostatická hypotenzia, edém, jamkovitý edém, edém tváre, periférny edém, únava, sčervenanie, asténia a nával horúčavy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia		
		Imprida	Amlodipín	Valsartan
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Časté	--	--
	Chrípka	Časté	--	--
Poruchy krvi a lymfatického systému	Znížený hemoglobín a hematokrit	--	--	Neznáme
	Leukopénia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Neutropénia	--	--	Neznáme
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivosť	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté	--	--
	Hyperkalciémia	Menej časté	--	--
	Hyperglykémia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Hyperlipidémia	Menej časté	--	--
	Hyperurikémia	Menej časté	--	--
	Hypokaliémia	Časté	--	--
	Hyponatriémia	Menej časté	--	--
Psychické poruchy	Depresia	--	Menej časté	--
	Úzkosť	Zriedkavé	--	--
	Nespavosť/poruchy spánku	--	Menej časté	--
	Kolísanie nálady	--	Menej časté	--
	Zmätenosť	--	Zriedkavé	--

Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia	Menej časté	--	--
	Závraty	Menej časté	Časté	--
	Posturálne závraty	Menej časté	--	--
	Dysgeúzia	--	Menej časté	--
	Extrapiramídový syndróm	--	Neznáme	--
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	--
	Hypertónia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Parestézia	Menej časté	Menej časté	--
	Periférna neuropatia, neuropatia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Somnolencia	Menej časté	Časté	--
	Synkopa	--	Menej časté	--
	Tremor	--	Menej časté	--
	Hypoestézia	--	Menej časté	--
Poruchy oka	Porucha videnia	Zriedkavé	Menej časté	--
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	--
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Zriedkavé	Menej časté	--
	Vertigo	Menej časté	--	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté	Časté	--
	Synkopa	Zriedkavé	--	--
	Tachykardia	Menej časté	--	--
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)	--	Veľmi zriedkavé	--
	Infarkt myokardu	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy ciev	Sčervenanie	--	Časté	--
	Hypotenzia	Zriedkavé	Menej časté	--
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	--	--
	Vaskulitída	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Dyspnoe	--	Menej časté	--
	Faryngolaryngeálna bolesť	Menej časté	--	--
	Rinitída	--	Menej časté	--
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neprijemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté
	Zmena vo vyprázdňovaní čriev	--	Menej časté	--
	Zápcha	Menej časté	--	--
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	--
	Suchosť v ústach	Menej časté	Menej časté	--
	Dyspepsia	--	Menej časté	--
	Gastritída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Hyperplázia d'asien	--	Veľmi zriedkavé	--
	Nauzea	Menej časté	Časté	--
	Pankreatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Vracanie	--	Menej časté	--

Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálne funkčné testy pečene vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi	--	Veľmi zriedkavé*	Neznáme
	Hepatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	--	Menej časté	--
	Angioedém	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
	Bulózna dermatitída	--	--	Neznáme
	Erytém	Menej časté	--	--
	Multiformný erytém	--	Veľmi zriedkavé	--
	Exantém	Zriedkavé	Menej časté	--
	Hyperhidróza	Zriedkavé	Menej časté	--
	Reakcia z fotosenzitivity	--	Menej časté	--
	Pruritus	Zriedkavé	Menej časté	Neznáme
	Purpura	--	Menej časté	--
	Exantém	Menej časté	Menej časté	Neznáme
	Zmena farby kože	--	Menej časté	--
	Urtikária a iné formy exantému	--	Veľmi zriedkavé	--
	Exfoliatívna dermatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Stevensov-Johnsonov syndróm	--	Veľmi zriedkavé	--
	Quinckeho edém	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Menej časté	Menej časté	--
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	--
	Opuch kĺbov	Menej časté	--	--
	Svalové kŕče	Zriedkavé	Menej časté	--
	Myalgia	--	Menej časté	Neznáme
	Opuch členkov	--	Časté	--
	Pocit ťažoby	Zriedkavé	--	--
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšeny kreatinín v krvi	--	--	Neznáme
	Porucha močenia	--	Menej časté	--
	Nyktúria	--	Menej časté	--
	Polakizúria	Zriedkavé	Menej časté	--
	Polyúria	Zriedkavé	--	--
	Zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek	--	--	Neznáme

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	--	Menej časté	--
	Erektálna dysfunkcia	Zriedkavé	--	--
	Gynekomastia	--	Menej časté	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté	Menej časté	--
	Neprijemné pocity, celková nevoľnosť	--	Menej časté	--
	Únava	Časté	Časté	Menej časté
	Edém tváre	Časté	--	--
	Sčervenenie, nával horúčavy	Časté	--	--
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	--	Menej časté	--
	Edém	Časté	Časté	--
	Periférny edém	Časté	--	--
	Bolesť	--	Menej časté	--
	Jamkovitý edém	Časté	--	--
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený draslík v krvi	--	--	Neznáme
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--
	Zníženie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--

* Najčastejšie charakteru cholestázy

Ďalšie informácie o kombinácii

Periférny edém, známy vedľajší účinok amlodipínu, sa spravidla pozoroval s nižšou incidenciou u pacientov, ktorí dostávali kombináciu amlodipín/valsartan ako u pacientov, ktorí dostávali samotný amlodipín. V dvojito slepých, kontrolovaných klinických skúšaní bola nasledujúca incidencia periférneho edému podľa dávky:

% pacientov, u ktorých sa vyskytol periférny edém		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipín (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

Priemerná incidencia periférneho edému pri kombinácii amlodipín/valsartan rovnomerne rozložená na všetky dávky bola 5,1%.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek (amlodipíne alebo valsartane) môžu predstavovať potenciálne nežiaduce reakcie aj pri Impride, hoci sa v klinických skúšaní alebo po uvedení na trh nepozorovali.

Amlodipín

Časté

Somnolencia, závraty, palpitácie, abdominálna bolesť, nauzea, opuch členkov.

Menej časté

Insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia, tremor, dysgeúzia, synkopa, hypoestézia, poruchy videnia (vrátane diplopie), tinnitus, hypotenzia, dyspnoe, rinitída, vracanie, dyspepsia, alopecia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, exantém, myalgia, svalové kŕče, bolesť, ťažkosti pri močení, zvýšená frekvencia močenia, impotencia, gynekomastia, bolesť na hrudi, celková nevoľnosť, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti.

Zriedkavé

Zmätenosť.

Veľmi

Leukopénia, trombocytopenia, alergické reakcie, hyperglykémia, zvýšený svalový

zriedkavé tonus, periférna neuropatia, infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení), vaskulitída, pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy, hepatitída, ikterus, zvýšenie hepatálnych enzýmov*, angioedém, erythema multiforme, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinceho edém, fotosenzitivita.

* najčastejšie charakteru cholestázy

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Valsartan

Neznáme Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopenia, zvýšenie hladiny draslíka v sére, zvýšenie hodnôt funkčných testov pečene vrátane zvýšenia sérového bilirubínu, zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére, angioedém, myalgia, vaskulitída, precitlivenosť vrátane sérovej choroby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

S predávkovaním Impridy nie sú skúsenosti. Hlavným príznakom predávkovania valsartanu je asi výrazná hypotenzia so závratmi. Predávkovanie amlodipínu môže mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiú. Bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku a šok končiaci sa smrťou.

Liečba

Ak k požitiu lieku došlo nedávno, možno zvážiť vyvolanie vracania alebo výplach žalúdka. Ukázalo sa, že podanie aktívneho uhlia zdravým dobrovoľníkom ihneď alebo do dvoch hodín od požitia amlodipínu významne znížilo jeho absorpciu. Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Impridy vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jeho podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

Nie je pravdepodobné, že sa valsartan alebo amlodipín odstráni hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín; antagonisti angiotenzínu II, kombinácie; antagonisti angiotenzínu II a blokátory kalciových kanálov, ATC kód: C09DB01

Imprida kombinuje dve antihypertenzívne zlúčeniny s komplementárnymi mechanizmami znižovania krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do liekovej triedy antagonistov kalcia a valsartan do triedy antagonistov angiotenzínu II. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka samotná.

Amlodipín/Valsartan

Kombinácia amlodipínu a valsartanu vyvoláva aditívne zníženie krvného tlaku súvisiace s dávkou v celom rozmedzí terapeutických dávok. Antihypertenzívny účinok jednorazovej dávky tejto kombinácie pretrvával 24 hodín.

Klinické skúšania kontrolované placebom

Viac ako 1 400 pacientov s hypertenziou dostávalo Impridu raz denne v dvoch klinických skúšaniach kontrolovaných placebom. Boli do nich zaradení dospelí s miernou až stredne ťažkou nekomplikovanou esenciálnou hypertenziou (priemerný diastolický tlak krvi v sede ≥ 95 a < 110 mmHg). Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – zlyhanie srdca, diabetes typu I a nedostatočne kontrolovaný diabetes typu II a v anamnéze infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda v priebehu jedného roka – boli vylúčení.

Klinické skúšania kontrolované účinným liekom u pacientov, ktorí nereagovali na monoterapiu

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami kontrolovanom účinnou látkou sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci obdobia medzi dávkami < 90 mmHg na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením krvného tlaku pri dávke 160 mg valsartanu u 75% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg a u 62% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 5 mg/160 mg v porovnaní s 53% pacientov, ktorí ostali na 160 mg valsartanu. Pridanie 10 mg a 5 mg amlodipínu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 6,0/4,8 mmHg a 3,9/2,9 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na 160 mg valsartanu.

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami kontrolovanom účinnou látkou sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci obdobia medzi dávkami < 90 mmHg na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením krvného tlaku pri dávke 10 mg amlodipínu u 78% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg v porovnaní so 67% pacientov, ktorí ostali na 10 mg amlodipínu. Pridanie 160 mg valsartanu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 2,9/2,1 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na 10 mg amlodipínu.

Imprida sa skúmala aj v klinickom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou so 130 pacientmi s hypertenziou s priemerným diastolickým krvným tlakom v sede ≥ 110 mmHg a < 120 mmHg. V tomto klinickom skúšaní (východisková hodnota tlaku krvi 171/113 mmHg) znížil liečebný režim Impridy v dávke 5 mg/160 mg titrovanej na 10 mg/160 mg krvný tlak v sede o 36/29 mmHg v porovnaní s 32/28 mmHg pri liečebnom režime lisinoprilu/hydrochlorotiazidu v dávke 10 mg/12,5 mg titrovanej na 20 mg/12,5 mg.

Vo dvoch klinických skúšaniach s dlhodobým následným sledovaním pretrvával účinok Impridy počas jedného roka. Náhle vysadenie Impridy sa nespájalo s rýchlym vzostupom krvného tlaku.

Vek, pohlavie, rasa alebo index telesnej hmotnosti (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) neovplyvnili odpoveď na Impridu.

Imprida sa neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou. Valsartan sa skúmal u pacientov po infarkte myokardu a so zlyhaním srdca. Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdenou ischemickou chorobou srdca.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Impride inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta. Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprievádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bezo zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoatriálneho uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidít a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5%), diabetu 2. typu (36,1%), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6%), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9%), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9%).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95% IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhávania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidónu (10,2% oproti 7,7%, RR 1,38, 95% IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: RR 0,96, 95% IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonist receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT_1 , ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu II po blokade receptora AT_1 valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor podtypu AT_2 , čo môže vyvážať účinok stimulácie receptora AT_1 . Valsartan nevykazuje čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT_1 a má oveľa vyššiu (asi 20 000-násobnú) afinitu k receptoru AT_1 než k AT_2 .

Valsartan neinhibuje ACE, známy tiež ako kinináza II, ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Pretože účinok na ACE a potenciácia bradykinínu alebo substancie P nie sú prítomné, antagonizujú angiotenzín II pravdepodobne nevyvolávajú kašeľ. V klinických skúšaníach, v ktorých sa valsartan porovnával s inhibítorom ACE, bola incidencia suchého kašľa významne nižšia ($p < 0,05$) u pacientov liečených valsartanom než u pacientov liečených inhibítorom ACE (2,6% oproti 7,9%). V klinickom skúšaní s pacientmi, ktorí mali v anamnéze suchý kašeľ počas liečby inhibítorom ACE, malo kašeľ 19,5% osôb užívajúcich valsartan a 19,0% užívajúcich tiazidové diuretikum v porovnaní so 68,5% osôb, ktorým sa podával inhibítor ACE ($p < 0,05$). Valsartan neblokuje ani sa neviaže na receptory iných hormónov alebo iónové kanály, o ktorých je známe, že sú dôležité v kardiovaskulárnej regulácii.

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou vyvoláva pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky nastupuje antihypertenzívny účinok v priebehu 2 hodín a maximálny pokles krvného tlaku sa dosiahne počas 4–6 hodín. Antihypertenzívny účinok pretrváva 24 hodín po podaní. Pri opakovanom podávaní maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke sa spravidla dosiahne v priebehu 2–4 týždňov a zachováva sa počas dlhodobej liečby. Náhle vysadenie valsartanu sa nespájalo s náhlym zvýšením krvného tlaku, ani inými nežiaducimi klinickými udalosťami.

Iné: duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] a VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a ARB.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a ARB.

Inhibítory ACE a ARB sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou (pozri časť 4.4).

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo ARB u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín a valsartan majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/Valsartan

Po perorálnom podaní Impridy sa maximálne plazmatické koncentrácie valsartanu dosiahnu za 3 a amlodipínu za 6–8 hodín. Rýchlosť a miera absorpcie Impridy sa rovnajú biologickej dostupnosti valsartanu a amlodipínu, keď sa podávajú ako osobitné tablety.

Amlodipín

Absorpcia: Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa vypočítala medzi 64% a 80%. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia: Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že približne 97,5% cirkulujúceho liečiva sa viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia: Amlodipín sa extenzívne (približne 90%) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity.

Eliminácia: Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu po kontinuálnom podávaní za 7-8 dní. Močom sa vylúči 10% pôvodného amlodipínu a 60% jeho metabolitov.

Valsartan

Absorpcia: Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 2-4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23%. Jedlo znižuje expozíciu valsartanu (stanovené ako AUC) asi o 40% a maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) asi o 50%, aj keď asi po 8 hodinách od podania sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užili buď s jedlom, alebo nalačno. Tento pokles AUC však nesprevádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže užívať buď s jedlom, alebo bez jedla.

Distribúcia: Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa extenzívne nedistribuuje do tkanív. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny séra (94-97%), prevažne na sérový albumín.

Biotransformácia: Valsartan sa netransformuje vo veľkom rozsahu, pretože iba asi 20% dávky sa nájde ako metabolity. V plazme bol v nízkych koncentráciách zistený hydroxymetabolit (menej ako 10% AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neaktívny.

Eliminácia: Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ($t_{1/2\alpha} < 1$ hod a $t_{1/2\beta}$ asi 9 hod). Valsartan sa primárne eliminuje stolicou (asi 83% dávky) a močom (asi 13% dávky), prevažne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní plazmatický klírens valsartanu je asi 2 l/hod a jeho renálny klírens 0,62 l/hod (asi 30% celkového klírnsu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u mladých a starších pacientov. U starších pacientov klírens amlodipínu má tendenciu klesať, čo spôsobuje zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie polčasu eliminácie. Priemerná systémová AUC valsartanu je o 70% vyššia u starších ako u mladých ľudí, preto je pri zvyšovaní dávkovania potrebná opatrnosť.

Zhoršenie funkcie obličiek

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje. Podľa očakávania pri zlúčenine, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30% celkového plazmatického klírnsu, sa nepozorovala žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu.

Zhoršenie funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60%. V priemere je u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým chronickým ochorením pečene expozícia (stanovená hodnotami AUC) valsartanu dvojnásobná v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (so zodpovedajúcim vekom, pohlavím a telesnou hmotnosťou). U pacientov s ochorením pečene je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín/Valsartan

V štúdiách na zvieratách sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie s možným klinickým významom:

Histopatologické príznaky zápalu sliznice žalúdka sa pozorovali u samcov potkanov pri expozícii asi 1,9-krát (valsartan) a 2,6-krát (amlodipín) vyššej, než sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Pri vyšších expozíciách dochádzalo k ulcerácii a erózii žalúdočnej sliznice u samcov aj samíc. Podobné zmeny sa tiež pozorovali v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 8,5-11,0-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

Vyššia incidencia a závažnosť bazofilie/hyalinizácie renálnych tubulov, dilatácie a obličkových valcov, ako aj intersticiálny lymfocytový zápal a hypertrofia medie arteriol sa zistili pri expozícii 8-13-krát (valsartan) a 7-8-krát (amlodipín) vyššej, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Podobné zmeny sa našli aj v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 8,5-11,0-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

V štúdii embryu-fetálneho vývoja potkanov sa zaznamenali vyššie incidencie dilatovaných močovodov, malformácií sternebrae a neosifikovaných článkov predných končatín pri expozíciách asi 12-krát (valsartan) a 10-krát (amlodipín) vyšších, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Dilatované močovody sa našli aj v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 12-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu). V tejto štúdii boli prítomné iba slabé príznaky toxicity u gravidných samíc (stredne závažný pokles telesnej hmotnosti). Hladina bez pozorovaného účinku z hľadiska účinkov na vývoj predstavovala 3-násobok (valsartan) a 4-násobok (amlodipín) klinickej expozície (na základe AUC).

Pri jednotlivých zložkách sa nenašli dôkazy mutagenity, klastogenity alebo karcinogenity.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov krvných buniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie dusíka močoviny v krvi a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofiliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri porovnateľných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie, vrátane zvýšeného dusíka močoviny a kreatinínu v krvi.

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý zvlášť u kozmáčov vyvoláva dlhodobú hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nezdá, že by hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek bola významná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón typu A

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Obal tablety:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Makrogol 4000

Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC blistre. Jeden blister obsahuje 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet a spoločné balenia obsahujúce 280 (4x70 alebo 20x14) filmom obalených tabliet.

PVC/PVDC blistre s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky. Jeden blister obsahuje 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia: 56, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. január 2007

Dátum posledného predĺženia: 17. január 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Imprida 10 mg/160 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetložltá oválna filmom obalená tableta s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „UIC“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Imprida je indikovaná u dospelých, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou amlodipínom alebo valsartanom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie lieku Imprida je jedna tableta denne.

Impridu 10 mg/160 mg možno podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený samotným amlodipínom v dávke 10 mg alebo valsartanom v dávke 160 mg alebo Impridou 5 mg/160 mg.

Impridu možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúča sa individuálne titrovať dávku zložkami lieku (t.j. amlodipínom a valsartanom) skôr, ako sa prejde na fixnú kombináciu dávok. Keď je to z klinického hľadiska vhodné, možno uvažovať o priamom prechode z monoterapie na fixnú kombináciu dávok.

Pre pohodlnejšie užívanie pacienti, ktorí dostávajú valsartan a amlodipín v osobitných tabletách/kapsulách, môžu prejsť na Impridu, ktorá obsahuje zložky v rovnakých dávkach.

Zhoršenie funkcie obličiek

Nie sú dostupné klinické údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Pri stredne ťažkom zhoršení funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

Zhoršenie funkcie pečene

Imprida je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pri podávaní Impridy pacientom so zhoršením funkcie pečene alebo obštrukciou žlčových ciest je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu. Odporúčané dávkovanie amlodipínu nebolo stanovené u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Impridu u vhodných pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1), ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má ako monoterapia alebo ako amlodipínová zložka použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

U starších pacientov sa vyžaduje opatrnosť pri zvýšení dávkovania. Pri zmene liečby na amlodipín alebo Impridu u vhodných starších pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1) sa má ako monoterapia alebo ako amlodipínová zložka použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínu.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Impridy u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podania

Na perorálne použitie.

Odporúča sa užívať Impridu s trochou vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na deriváty dihydropyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažké zhoršenie funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Súbežné používanie Impridy s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia a pokročilý stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní sa pozorovala výrazná hypotenzia u 0,4% pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Impridou. U pacientov s aktivovaným systémom renín-angiotenzín (ako sú pacienti s depléciou objemu a/alebo soli liečení vysokými dávkami diuretík), ktorí dostávajú blokátory angiotenzínových receptorov, sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Odporúča sa úprava tohto stavu pred podaním Impridy alebo starostlivý lekársky dohľad na začiatku liečby.

Ak pri užívaní Impridy vznikne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a v prípade potreby podať intravenóznú infúziu fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

Hyperkaliémia

Pri súčasnom užívaní doplnkov draslíka, diuretik šetriacich kálium, náhrad soli obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka (heparín, atď.), je potrebná opatrnosť a časté monitorovanie hladín draslíka.

Stenóza renálnej artérie

Imprida sa má používať s opatrnosťou na liečbu hypertenzie u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke, pretože u takýchto pacientov sa môže zvýšiť močovina v krvi a kreatinín v sére.

Transplantácia obličky

Zatiaľ nie sú skúsenosti s bezpečným použitím Impridy u pacientov, ktorí sa nedávno podrobili transplantácii obličky.

Zhoršenie funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľou. Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. Osobitná opatrnosť je potrebná pri podávaní Impridy pacientom s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene alebo obštrukciou žľových ciest.

U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka 80 mg valsartanu.

Zhoršenie funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek ($GFR >30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nie je potrebná úprava dávkovania Impridy. Pri stredne ťažkom zhoršení funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín je ovplyvnený primárnym ochorením.

Angioedém

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasivky, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Imprida sa má okamžite vysadiť a nemá sa znova podať pacientom, u ktorých vznikne angioedém.

Zlyhanie srdca/stav po infarkte myokardu

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi ACE a antagonistami receptorov angiotenzínu spájala s oligúriou a/alebo progredujúcou azotémiou a (zriedka) s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo úmrtím. Podobné následky boli hlásené pri valsartane. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyháváním srdca alebo po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhaním srdca triedy III a IV podľa NYHA (New York Heart Association Classification) neischemickej etiológie sa amlodipín spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek tomu, že v porovnaní s placebom nebol významný rozdiel v incidencii zhoršenia zlyhania srdca.

Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyháváním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s mitrálnou stenózou alebo významnou aortálnou stenózou, ktorá nie je závažná.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a ARB sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Imprida sa neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spoločné pre kombináciu

Neuskutočnili sa žiadne liekové interakčné štúdie s Impridou a inými liekmi.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva

Bežne používané antihypertenzíva (napr. alfablokátory, diuretiká) a iné lieky, ktoré môžu vyvolať hypotenzívne nežiaduce účinky (napr. tricyklické antidepresíva, alfablokátory na liečbu benígnej hyperplázie prostaty), môžu zvyšovať antihypertenzívny účinok kombinácie.

Interakcie s amlodipínom

Súčasné užívanie sa neodporúča

Grapefruit alebo grapefruitová šťava

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

Inhibitory CYP3A4

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

Induktory CYP3A4 (antikonvulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, *Hypericum perforatum*)

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

Simvastatín

Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77% v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Pri súčasnom užívaní je potrebné vziať do úvahy

Iné

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

Interakcie s valsartanom

Súčasné užívanie sa neodporúča

Lítium

Počas súčasného podávania lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane valsartanu sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Preto sa počas súbežného používania odporúča starostlivo monitorovať koncentrácie lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, Imprida môže pravdepodobne ďalej zvýšiť riziko toxických príznakov lítia.

Diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka

Ak sa má v kombinácii s valsartanom predpísať liek, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa monitorovať plazmatické hladiny draslíka.

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

Nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, acetylsalicylovej kyseliny (>3 g/deň) a neselektívnych NSAIDs

Keď sa antagonisti angiotenzínu II podávajú súčasne s NSAIDs, môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Okrem toho súbežné užívanie antagonistov angiotenzínu II a NSAIDs môže mať za následok väčšie riziko zhoršovania funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

Inhibítory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)

Výsledky štúdie *in vitro* s tkanivom ľudskej pečene ukazujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu.

Duálna inhibícia RAAS pôsobením ARB, inhibítorov ACE alebo aliskirenu

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Iné

Pri monoterapii valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné interakcie s nasledujúcimi liečivami: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Amlodipín

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

Valsartan

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli nezvratné; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre túto skupinu liekov. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zhoršenie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Laktácia

Nie sú dostupné informácie o použití Impridy v období dojčenia, preto sa Imprida neodporúča a vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické štúdie o fertilitate pri Impride.

Valsartan

Valsartan nemal nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samic potkana pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia než maximálna odporúčaná dávka u ľudí pri prepočte na mg/m² (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti užívajúci Impridu majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Bezpečnosť Impridy sa vyhodnotila v piatich kontrolovaných klinických skúšaníach s 5 175 pacientmi, z ktorých 2 613 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom. Zistilo sa, že nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytujú najčastejšie alebo sú najvýznamnejšie alebo najzávažnejšie: nazofaryngitída, chrípka, precitlivosť, bolesť hlavy, synkopa, ortostatická hypotenzia, edém, jamkovitý edém, edém tváre, periférny edém, únava, sčervenanie, asténia a nával horúčavy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia		
		Imprida	Amlodipín	Valsartan
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Časté	--	--
	Chrípka	Časté	--	--
Poruchy krvi a lymfatického systému	Znížený hemoglobín a hematokrit	--	--	Neznáme
	Leukopénia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Neutropénia	--	--	Neznáme
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivosť	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté	--	--
	Hyperkalciémia	Menej časté	--	--
	Hyperglykémia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Hyperlipidémia	Menej časté	--	--
	Hyperurikémia	Menej časté	--	--
	Hypokaliémia	Časté	--	--
	Hyponatriémia	Menej časté	--	--
Psychické poruchy	Depresia	--	Menej časté	--
	Úzkosť	Zriedkavé	--	--
	Nespavosť/poruchy spánku	--	Menej časté	--
	Kolísanie nálady	--	Menej časté	--
	Zmätenosť	--	Zriedkavé	--

Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia	Menej časté	--	--
	Závraty	Menej časté	Časté	--
	Posturálne závraty	Menej časté	--	--
	Dysgeúzia	--	Menej časté	--
	Extrapiramídový syndróm	--	Neznáme	--
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	--
	Hypertónia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Parestézia	Menej časté	Menej časté	--
	Periférna neuropatia, neuropatia	--	Veľmi zriedkavé	--
	Somnolencia	Menej časté	Časté	--
	Synkopa	--	Menej časté	--
	Tremor	--	Menej časté	--
	Hypoestézia	--	Menej časté	--
Poruchy oka	Porucha videnia	Zriedkavé	Menej časté	--
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	--
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Zriedkavé	Menej časté	--
	Vertigo	Menej časté	--	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté	Časté	--
	Synkopa	Zriedkavé	--	--
	Tachykardia	Menej časté	--	--
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)	--	Veľmi zriedkavé	--
	Infarkt myokardu	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy ciev	Sčervenanie	--	Časté	--
	Hypotenzia	Zriedkavé	Menej časté	--
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	--	--
	Vaskulitída	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Dyspnoe	--	Menej časté	--
	Faryngolaryngeálna bolesť	Menej časté	--	--
	Rinitída	--	Menej časté	--
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neprijemné pocity v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté
	Zmena vo vyprázdňovaní čriev	--	Menej časté	--
	Zápcha	Menej časté	--	--
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	--
	Suchosť v ústach	Menej časté	Menej časté	--
	Dyspepsia	--	Menej časté	--
	Gastritída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Hyperplázia d'asien	--	Veľmi zriedkavé	--
	Nauzea	Menej časté	Časté	--
	Pankreatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Vracanie	--	Menej časté	--

Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálne funkčné testy pečene vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi	--	Veľmi zriedkavé*	Neznáme
	Hepatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	--	Menej časté	--
	Angioedém	--	Veľmi zriedkavé	Neznáme
	Bulózna dermatitída	--	--	Neznáme
	Erytém	Menej časté	--	--
	Multiformný erytém	--	Veľmi zriedkavé	--
	Exantém	Zriedkavé	Menej časté	--
	Hyperhidróza	Zriedkavé	Menej časté	--
	Reakcia z fotosenzitivity	--	Menej časté	--
	Pruritus	Zriedkavé	Menej časté	Neznáme
	Purpura	--	Menej časté	--
	Exantém	Menej časté	Menej časté	Neznáme
	Zmena farby kože	--	Menej časté	--
	Urtikária a iné formy exantému	--	Veľmi zriedkavé	--
	Exfoliatívna dermatitída	--	Veľmi zriedkavé	--
	Stevensov-Johnsonov syndróm	--	Veľmi zriedkavé	--
	Quinckeho edém	--	Veľmi zriedkavé	--
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Menej časté	Menej časté	--
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	--
	Opuch kĺbov	Menej časté	--	--
	Svalové kŕče	Zriedkavé	Menej časté	--
	Myalgia	--	Menej časté	Neznáme
	Opuch členkov	--	Časté	--
	Pocit ťažoby	Zriedkavé	--	--
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšeny kreatinín v krvi	--	--	Neznáme
	Porucha močenia	--	Menej časté	--
	Nyktúria	--	Menej časté	--
	Polakizúria	Zriedkavé	Menej časté	--
	Polyúria	Zriedkavé	--	--
	Zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek	--	--	Neznáme

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	--	Menej časté	--
	Erektálna dysfunkcia	Zriedkavé	--	--
	Gynekomastia	--	Menej časté	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté	Menej časté	--
	Neprijemné pocity, celková nevoľnosť	--	Menej časté	--
	Únava	Časté	Časté	Menej časté
	Edém tváre	Časté	--	--
	Sčervenenie, nával horúčavy	Časté	--	--
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	--	Menej časté	--
	Edém	Časté	Časté	--
	Periférny edém	Časté	--	--
	Bolesť	--	Menej časté	--
	Jamkovitý edém	Časté	--	--
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený draslík v krvi	--	--	Neznáme
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--
	Zníženie telesnej hmotnosti	--	Menej časté	--

* Najčastejšie charakteru cholestázy

Ďalšie informácie o kombinácii

Periférny edém, známy vedľajší účinok amlodipínu, sa spravidla pozoroval s nižšou incidenciou u pacientov, ktorí dostávali kombináciu amlodipín/valsartan ako u pacientov, ktorí dostávali samotný amlodipín. V dvojito slepých, kontrolovaných klinických skúšaní bola nasledujúca incidencia periférneho edému podľa dávky:

% pacientov, u ktorých sa vyskytol periférny edém		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipín (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

Priemerná incidencia periférneho edému pri kombinácii amlodipín/valsartan rovnomerne rozložená na všetky dávky bola 5,1%.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek (amlodipíne alebo valsartane) môžu predstavovať potenciálne nežiaduce reakcie aj pri Impride, hoci sa v klinických skúšaní alebo po uvedení na trh nepozorovali.

Amlodipín

Časté

Somnolencia, závraty, palpitácie, abdominálna bolesť, nauzea, opuch členkov.

Menej časté

Insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia, tremor, dysgeúzia, synkopa, hypoestézia, poruchy videnia (vrátane diplopie), tinnitus, hypotenzia, dyspnoe, rinitída, vracanie, dyspepsia, alopecia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, exantém, myalgia, svalové kŕče, bolesť, ťažkosti pri močení, zvýšená frekvencia močenia, impotencia, gynekomastia, bolesť na hrudi, celková nevoľnosť, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti.

Zriedkavé

Zmätenosť.

Veľmi

Leukopénia, trombocytopenia, alergické reakcie, hyperglykémia, zvýšený svalový

zriedkavé tonus, periférna neuropatia, infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení), vaskulitída, pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy, hepatitída, ikterus, zvýšenie hepatálnych enzýmov*, angioedém, erythema multiforme, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinceho edém, fotosenzitivita.

* najčastejšie charakteru cholestázy

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Valsartan

Neznáme Pokles hemoglobínu, pokles hematokritu, neutropénia, trombocytopenia, zvýšenie hladiny draslíka v sére, zvýšenie hodnôt funkčných testov pečene vrátane zvýšenia sérového bilirubínu, zlyhanie a poškodenie funkcie obličiek, zvýšenie hladiny kreatinínu v sére, angioedém, myalgia, vaskulitída, precitlivenosť vrátane sérovej choroby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

S predávkovaním Impridy nie sú skúsenosti. Hlavným príznakom predávkovania valsartanu je asi výrazná hypotenzia so závratmi. Predávkovanie amlodipínu môže mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku a šok končiaci sa smrťou.

Liečba

Ak k požitiu lieku došlo nedávno, možno zvážiť vyvolanie vracania alebo výplach žalúdka. Ukázalo sa, že podanie aktívneho uhlia zdravým dobrovoľníkom ihneď alebo do dvoch hodín od požitia amlodipínu významne znížilo jeho absorpciu. Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním Impridy vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jeho podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

Nie je pravdepodobné, že sa valsartan alebo amlodipín odstráni hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín; antagonisti angiotenzínu II, kombinácie; antagonisti angiotenzínu II a blokátory kalciových kanálov, ATC kód: C09DB01

Imprida kombinuje dve antihypertenzívne zlúčeniny s komplementárnymi mechanizmami znižovania krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do liekovej triedy antagonistov kalcia a valsartan do triedy antagonistov angiotenzínu II. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok, znižuje krvný tlak vo väčšej miere ako každá zložka samotná.

Amlodipín/Valsartan

Kombinácia amlodipínu a valsartanu vyvoláva aditívne zníženie krvného tlaku súvisiace s dávkou v celom rozmedzí terapeutických dávok. Antihypertenzívny účinok jednorazovej dávky tejto kombinácie pretrvával 24 hodín.

Klinické skúšania kontrolované placebom

Viac ako 1 400 pacientov s hypertenziou dostávalo Impridu raz denne v dvoch klinických skúšaniach kontrolovaných placebom. Boli do nich zaradení dospelí s miernou až stredne ťažkou nekomplikovanou esenciálnou hypertenziou (priemerný diastolický tlak krvi v sede ≥ 95 a < 110 mmHg). Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – zlyhanie srdca, diabetes typu I a nedostatočne kontrolovaný diabetes typu II a v anamnéze infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda v priebehu jedného roka – boli vylúčení.

Klinické skúšania kontrolované účinným liekom u pacientov, ktorí nereagovali na monoterapiu

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami kontrolovanom účinnou látkou sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci obdobia medzi dávkami < 90 mmHg na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením krvného tlaku pri dávke 160 mg valsartanu u 75% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg a u 62% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 5 mg/160 mg v porovnaní s 53% pacientov, ktorí ostali na 160 mg valsartanu. Pridanie 10 mg a 5 mg amlodipínu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 6,0/4,8 mmHg a 3,9/2,9 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na 160 mg valsartanu.

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami kontrolovanom účinnou látkou sa preukázala normalizácia krvného tlaku (diastolický krvný tlak v sede na konci obdobia medzi dávkami < 90 mmHg na konci klinického skúšania) u pacientov s nedostatočným znížením krvného tlaku pri dávke 10 mg amlodipínu u 78% pacientov liečených amlodipínom/valsartanom 10 mg/160 mg v porovnaní so 67% pacientov, ktorí ostali na 10 mg amlodipínu. Pridanie 160 mg valsartanu ďalej znížilo systolický/diastolický krvný tlak o 2,9/2,1 mmHg v porovnaní s pacientmi, ktorí ostali iba na 10 mg amlodipínu.

Imprida sa skúmala aj v klinickom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou so 130 pacientmi s hypertenziou s priemerným diastolickým krvným tlakom v sede ≥ 110 mmHg a < 120 mmHg. V tomto klinickom skúšaní (východisková hodnota tlaku krvi 171/113 mmHg) znížil liečebný režim Impridy v dávke 5 mg/160 mg titrovanej na 10 mg/160 mg krvný tlak v sede o 36/29 mmHg v porovnaní s 32/28 mmHg pri liečebnom režime lisinoprilu/hydrochlorotiazidu v dávke 10 mg/12,5 mg titrovanej na 20 mg/12,5 mg.

Vo dvoch klinických skúšaniach s dlhodobým následným sledovaním pretrvával účinok Impridy počas jedného roka. Náhle vysadenie Impridy sa nespájalo s rýchlym vzostupom krvného tlaku.

Vek, pohlavie, rasa alebo index telesnej hmotnosti (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) neovplyvnili odpoveď na Impridu.

Imprida sa neskúmala v žiadnej inej populácii pacientov okrem pacientov s hypertenziou. Valsartan sa skúmal u pacientov po infarkte myokardu a so zlyhaním srdca. Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdenou ischemickou chorobou srdca.

Amlodipín

Zložka amlodipínu v Impride inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta. Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprievádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bezo zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoatriálneho uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidít a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5%), diabetu 2. typu (36,1%), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6%), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9%), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9%).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95% IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhávania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidónu (10,2% oproti 7,7%, RR 1,38, 95% IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlortalidóne: RR 0,96, 95% IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Valsartan

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonist receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT_1 , ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny angiotenzínu II po blokáde receptora AT_1 valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor podtypu AT_2 , čo môže vyvážať účinok stimulácie receptora AT_1 . Valsartan nevykazuje čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT_1 a má oveľa vyššiu (asi 20 000-násobnú) afinitu k receptoru AT_1 než k AT_2 .

Valsartan neinhibuje ACE, známy tiež ako kinináza II, ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II a rozkladá bradykinín. Pretože účinok na ACE a potenciácia bradykinínu alebo substance P nie sú prítomné, antagonizujú angiotenzín II pravdepodobne nevyvolávajú kašeľ. V klinických skúšaníach, v ktorých sa valsartan porovnával s inhibítorom ACE, bola incidencia suchého kašľa významne nižšia ($p < 0,05$) u pacientov liečených valsartanom než u pacientov liečených inhibítorom ACE (2,6% oproti 7,9%). V klinickom skúšaní s pacientmi, ktorí mali v anamnéze suchý kašeľ počas liečby inhibítorom ACE, malo kašeľ 19,5% osôb užívajúcich valsartan a 19,0% užívajúcich tiazidové diuretikum v porovnaní so 68,5% osôb, ktorým sa podával inhibítor ACE ($p < 0,05$). Valsartan neblokuje ani sa neviaže na receptory iných hormónov alebo iónové kanály, o ktorých je známe, že sú dôležité v kardiovaskulárnej regulácii.

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou vyvoláva pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky nastupuje antihypertenzívny účinok v priebehu 2 hodín a maximálny pokles krvného tlaku sa dosiahne počas 4–6 hodín. Antihypertenzívny účinok pretrváva 24 hodín po podaní. Pri opakovanom podávaní maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke sa spravidla dosiahne v priebehu 2–4 týždňov a zachováva sa počas dlhodobej liečby. Náhle vysadenie valsartanu sa nespájalo s náhlym zvýšením krvného tlaku, ani inými nežiaducimi klinickými udalosťami.

Iné: duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] a VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a ARB.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a ARB.

Inhibítory ACE a ARB sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou (pozri časť 4.4).

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo ARB u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Linearita

Amlodipín a valsartan majú lineárnu farmakokinetiku.

Amlodipín/Valsartan

Po perorálnom podaní Impridy sa maximálne plazmatické koncentrácie valsartanu dosiahnu za 3 a amlodipínu za 6–8 hodín. Rýchlosť a miera absorpcie Impridy sa rovnajú biologickej dostupnosti valsartanu a amlodipínu, keď sa podávajú ako osobitné tablety.

Amlodipín

Absorpcia: Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa vypočítala medzi 64% a 80%. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia: Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že približne 97,5% cirkulujúceho liečiva sa viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia: Amlodipín sa extenzívne (približne 90%) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity.

Eliminácia: Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu po kontinuálnom podávaní za 7-8 dní. Močom sa vylúči 10% pôvodného amlodipínu a 60% jeho metabolitov.

Valsartan

Absorpcia: Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 2-4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23%. Jedlo znižuje expozíciu valsartanu (stanovené ako AUC) asi o 40% a maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) asi o 50%, aj keď asi po 8 hodinách od podania sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užili buď s jedlom, alebo nalačno. Tento pokles AUC však nesprevádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže užívať buď s jedlom, alebo bez jedla.

Distribúcia: Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa extenzívne nedistribuuje do tkanív. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny séra (94-97%), prevažne na sérový albumín.

Biotransformácia: Valsartan sa netransformuje vo veľkom rozsahu, pretože iba asi 20% dávky sa nájde ako metabolity. V plazme bol v nízkych koncentráciách zistený hydroxymetabolit (menej ako 10% AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neaktívny.

Eliminácia: Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ($t_{1/2\alpha} < 1$ hod a $t_{1/2\beta}$ asi 9 hod). Valsartan sa primárne eliminuje stolicou (asi 83% dávky) a močom (asi 13% dávky), prevažne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní plazmatický klírens valsartanu je asi 2 l/hod a jeho renálny klírens 0,62 l/hod (asi 30% celkového klírnsu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u mladých a starších pacientov. U starších pacientov klírens amlodipínu má tendenciu klesať, čo spôsobuje zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie polčasu eliminácie. Priemerná systémová AUC valsartanu je o 70% vyššia u starších ako u mladých ľudí, preto je pri zvyšovaní dávkovania potrebná opatrnosť.

Zhoršenie funkcie obličiek

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje. Podľa očakávania pri zlúčenine, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30% celkového plazmatického klírnsu, sa nepozorovala žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu.

Zhoršenie funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60%. V priemere je u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým chronickým ochorením pečene expozícia (stanovená hodnotami AUC) valsartanu dvojnásobná v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (so zodpovedajúcim vekom, pohlavím a telesnou hmotnosťou). U pacientov s ochorením pečene je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amlodipín/Valsartan

V štúdiách na zvieratách sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie s možným klinickým významom:

Histopatologické príznaky zápalu sliznice žalúdka sa pozorovali u samcov potkanov pri expozícii asi 1,9-krát (valsartan) a 2,6-krát (amlodipín) vyššej, než sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Pri vyšších expozíciách dochádzalo k ulcerácii a erózii žalúdočnej sliznice u samcov aj samíc. Podobné zmeny sa tiež pozorovali v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 8,5-11,0-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

Vyššia incidencia a závažnosť bazofilie/hyalinizácie renálnych tubulov, dilatácie a obličkových valcov, ako aj intersticiálny lymfocytový zápal a hypertrofia medie arteriol sa zistili pri expozícii 8-13-krát (valsartan) a 7-8-krát (amlodipín) vyššej, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Podobné zmeny sa našli aj v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 8,5-11,0-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu).

V štúdii embryu-fetálneho vývoja potkanov sa zaznamenali vyššie incidencie dilatovaných močovodov, malformácií sternebrae a neosifikovaných článkov predných končatín pri expozíciách asi 12-krát (valsartan) a 10-krát (amlodipín) vyšších, ako sú klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipínu. Dilatované močovody sa našli aj v skupine, v ktorej sa podával len valsartan (expozícia 12-krát vyššia, ako je klinická dávka 160 mg valsartanu). V tejto štúdii boli prítomné iba slabé príznaky toxicity u gravidných samíc (stredne závažný pokles telesnej hmotnosti). Hladina bez pozorovaného účinku z hľadiska účinkov na vývoj predstavovala 3-násobok (valsartan) a 4-násobok (amlodipín) klinickej expozície (na základe AUC).

Pri jednotlivých zložkách sa nenašli dôkazy mutagenity, klastogenity alebo karcinogenity.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Valsartan

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov krvných buniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie dusíka močoviny v krvi a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofiliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri porovnateľných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie, vrátane zvýšeného dusíka močoviny a kreatinínu v krvi.

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý zvlášť u kozmáčov vyvoláva dlhodobú hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nezdá, že by hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek bola významná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón typu A

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Magnéziumstearát

Obal tablety:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Makrogol 4000

Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC blistre. Jeden blister obsahuje 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet a spoločné balenia obsahujúce 280 (4x70 alebo 20x14) filmom obalených tabliet.

PVC/PVDC blistre s perforáciou, umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky. Jeden blister obsahuje 7, 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia: 56, 98 alebo 280 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. január 2007

Dátum posledného predĺženia: 17. január 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 80 mg valsartanu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
280 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/373/001	7 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/002	14 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/003	28 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/004	30 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/005	56 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/006	90 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/007	98 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/008	280 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/025	56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/373/026	98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/373/027	280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imprida 5 mg/80 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 80 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

70 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, samostatne nepredajné.
14 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/373/034	280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/373/037	280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imprida 5 mg/80 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 80 mg valsartanu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Spoločné balenie: 280 (4 balenia po 70) filmom obalených tabliet
Spoločné balenie: 280 (20 balení po 14) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/373/034	280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/373/037	280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imprida 5 mg/80 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Imprida 5 mg/80 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
280 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/373/009	7 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/010	14 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/011	28 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/012	30 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/013	56 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/014	90 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/015	98 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/016	280 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/028	56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/373/029	98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/373/030	280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imprida 5 mg/160 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

70 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, samostatne nepredajné.
14 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/373/035	280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/373/038	280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imprida 5 mg/160 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Spoločné balenie: 280 (4 balenia po 70) filmom obalených tabliet
Spoločné balenie: 280 (20 balení po 14) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/373/035	280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/373/038	280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imprida 5 mg/160 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Imprida 5 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
280 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/373/017	7 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/018	14 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/019	28 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/020	30 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/021	56 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/022	90 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/023	98 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/024	280 filmom obalených tabliet
EU/1/06/373/031	56x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/373/032	98x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/06/373/033	280x1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imprida 10 mg/160 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ (BEZ BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

70 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, samostatne nepredajné.
14 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/373/036	280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/373/039	280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imprida 10 mg/160 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA SPOLOČNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)****1. NÁZOV LIEKU**

Imprida 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilátu) a 160 mg valsartanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Spoločné balenie: 280 (4 balenia po 70) filmom obalených tabliet
Spoločné balenie: 280 (20 balení po 14) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/373/036	280 filmom obalených tabliet (4x70)
EU/1/06/373/039	280 filmom obalených tabliet (20x14)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imprida 10 mg/160 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Imprida 10 mg/160 mg filmom obalené tablety
amlodipín/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

Imprida 5 mg/80 mg filmom obalené tablety amlodipín/valsartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Imprida a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Impridu
3. Ako užívať Impridu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Impridu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Imprida a na čo sa používa

Tablety Imprida obsahujú dve látky, ktoré sa nazývajú amlodipín a valsartan. Obe tieto látky pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak.

- Amlodipín patrí do skupiny látok nazývaných „blokátory kalciových kanálov“. Amlodipín bráni prestupu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev.
- Valsartan patrí do skupiny látok nazývaných „antagonisty receptorov angiotenzínu II“. Angiotenzín II sa tvorí v tele a spôsobuje zužovanie krvných ciev, čím zvyšuje tlak krvi. Valsartan pôsobí tak, že bráni účinku angiotenzínu II.

Znamená to, že obe tieto látky pomáhajú zastaviť zužovanie krvných ciev. Dôsledkom je uvoľnenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Imprida sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých, ktorých krvný tlak dostatočne nezníži buď samotný amlodipín, alebo samotný valsartan.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Impridu

Neužívajte Impridu

- ak ste alergický na amlodipín alebo na akékoľvek iné blokátory kalciových kanálov. Môže sa to prejavovať svrbením, sčervenaním kože alebo ťažkosťami s dýchaním.
- ak ste alergický na valsartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, porozprávajte sa so svojím lekárom skôr, ako užijete Impridu.
- ak máte ťažké ochorenie pečene alebo žlčníka, napríklad biliárnu cirhózu alebo cholestázu.
- ak ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Impridy aj na začiatku tehotenstva, pozri časť Tehotenstvo.).
- ak máte veľmi nízky krvný tlak (hypotenziu).

- ak máte zúženú aortálnu chlopňu (aortálnu stenózu) alebo kardiogénny šok (stav, v ktorom srdce nedokáže zásobiť telo dostatkom krvi).
- ak trpíte zlyhávaním srdca po srdcovom infarkte.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Ak sa vás niektorý z uvedených stavov týka, neužívajte Impridu a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, než začnete užívať Impridu.

- ak vám je zle (vraciate alebo máte hnačku).
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek.
- ak vám transplantovali obličku alebo ak vám povedali, že máte zúžené obličkové tepny.
- ak máte ochorenie postihujúce nadobličky, nazývané „primárny hyperaldosteronizmus“.
- ak trpíte na zlyhávanie srdca alebo ste mali srdcový infarkt. Dôsledne dodržiajte pokyny svojho lekára týkajúce sa začiatkovej dávky. Lekár vám možno tiež vyšetří funkciu obličiek.
- ak vám lekár povedal, že máte zúženie srdcových chlopní (označované ako „aortálna alebo mitrálna stenóza“) alebo že máte abnormálne zhrubnutie srdcového svalu (označované ako „obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia“).
- ak sa u vás vyskytol opuch, najmä tváre a hrdla, počas užívania iných liekov (vrátane inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín). Ak u vás vzniknú tieto príznaky, prestaňte užívať Impridu a okamžite sa spojte so svojim lekárom. Impridu už nikdy znovu neužívajte.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ranipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
 - aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslík) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Impridu“.

Ak sa vás niektorý z uvedených stavov týka, povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako užijete Impridu.

Deti a dospelávajúci

Použitie Impridy u detí a dospelávajúcich (vo veku menej ako 18 rokov) sa neodporúča.

Iné lieky a Imprida

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno bude potrebné ukončiť užívanie jedného z liekov. Platí to najmä pre nižšie uvedené lieky:

- inhibítory ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Impridu“ a „Upozornenia a opatrenia“);
- diuretiká (typ liekov na „odvodnenie“, ktoré zvyšujú tvorbu moču);
- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie);
- diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka;
- niektoré druhy liekov proti bolesti označované ako nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo selektívne inhibítory cyklooxygenázy 2 (inhibítory COX-2). Lekár vám možno vyšetří aj funkciu obličiek;
- antikonvulzíva (napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón);
- ľubovník bodkovaný;
- nitroglycerín a iné nitráty alebo iné liečivá nazývané „vazodilatancia“;

- lieky používané proti HIV/AIDS (napríklad ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lieky používané na liečbu hubových infekcií (napríklad ketokonazol, itrakonazol);
- lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií (napríklad rifampicín, erytromycín, klaritromycín, talitromycín);
- verapamil, diltiazem (lieky proti chorobám srdca);
- simvastatín (liek používaný na zníženie vysokých hladín cholesterolu);
- dantrolén (infúzia proti závažným odchýlkam telesnej teploty);
- lieky používané na zabránenie odvrhnutia transplantovaného orgánu (cyklosporín).

Imprida a jedlo a nápoje

Ľudia, ktorí užívajú Impridu, nemajú jesť grapefruity a piť grapefruitovú šťavu. Grapefruit a grapefruitová šťava môžu zvýšiť hladinu liečiva amlodipínu v krvi, čo môže vyvolať nepredvídateľné zosilnenie účinku Impridy na zníženie krvného tlaku.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Lekár vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Impridu predtým, ako otehotníte, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Impridy. Impridu sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva (prvé 3 mesiace) a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, keď sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Imprida sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a lekár pre vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť, najmä ak sa vaše dieťa práve narodilo alebo sa narodilo predčasne.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento liek u vás môže vyvolať závraty. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť sústrediť sa. Ak si nie ste istý, aký účinok na vás bude mať tento liek, neved'te vozidlá, neobsluhujte stroje a nevykonávajte iné činnosti, ktoré vyžadujú sústredenie.

3. Ako užívať Impridu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. Pomôže vám to dosiahnuť najlepšie výsledky a znížiť riziko vedľajších účinkov.

Zvyčajná dávka Impridy je jedna tableta denne.

- Najvhodnejšie je užívať liek každý deň v rovnakom čase.
- Tablety zapíjajte pohárom vody.
- Môžete užívať Impridu s jedlom alebo bez jedla. Neužívajte Impridu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou.

Podľa toho, ako budete reagovať na liečbu, váš lekár môže navrhnúť vyššie alebo nižšie dávkovanie.

Neprekročte predpísanú dávku.

Imprida a starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)

Lekár má byť opatrný pri zvyšovaní vašej dávky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac Impridy, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet Impridy alebo ak niekto iný užije vaše tablety, ihneď sa poradte s lekárom.

Ak zabudnete užiť Impridu

Ak zabudnete užiť tento liek, užite ho hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, ktorú ste zmeškali. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Impridu

Ukončenie liečby Imprudou môže spôsobiť zhoršenie vášho ochorenia. Neprestaňte užívať svoj liek, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžité lekárske ošetrovanie:

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky (*môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí*).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:

Alergická reakcia s príznakmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre, pier alebo jazyka, sťažené dýchanie, nízky krvný tlak (pocit slabosti, závraty).

Iné možné vedľajšie účinky Impridy:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): chrípka; upchatý nos, bolesť hrdla a nepríjemný pocit pri prehĺtaní; bolesť hlavy; opuch ramien, rúk, nôh, členkov alebo chodidiel; únava; asténia (slabosť); sčervenenie a pocit tepla na tvári a/alebo hrdle.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): závraty; nutkanie na vracanie a bolesť brucha; suchosť v ústach; ospalosť, mravčenie alebo znížená citlivosť v rukách alebo chodidlách; zrýchlený tep a búšenie srdca; závraty pri vstávaní; kašeľ; hnačka; zápcha; kožné vyrážky, sčervenenie kože; opuch kĺbov, bolesť chrbta; bolesť v kĺboch.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): pocit úzkosti; zvonenie v ušiach (tinitus); mdloby; vylučovanie väčšieho množstva moču než zvyčajne alebo častejšie nutkanie na močenie; neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu; pocit ťažoby; nízky krvný tlak s príznakmi ako závraty; nadmerné potenie; kožné vyrážky na celom tele; svrbenie; svalové kŕče.

Ak vám niektorý z uvedených účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené pri užívaní samotného amlodipínu alebo valsartanu, ktoré sa buď nepozorovali pri Impride, alebo sa pozorovali častejšie ako pri Impride:

Amlodipín

Okamžite sa poradte s lekárom, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich veľmi zriedkavých, závažných vedľajších účinkov po užití tohto lieku:

- Náhly sipot, bolesť na hrudi, dýchavičnosť alebo ťažkosti pri dýchaní.
- Opuch očných viečok, tváre alebo pier.
- Opuch jazyka a hrtanu, ktorý spôsobuje veľké problémy pri dýchaní.
- Závažné kožné reakcie zahŕňajúce intenzívnu kožnú vyrážku, žihľavku, začervenanie kože na celom tele, bolestivé svrbenie, pľuzgiere, odlupovanie kože a opuch kože, zápal slizníc (Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo iné alergické reakcie.
- Srdcový infarkt, poruchy srdcového rytmu.
- Zápal pankreasu (slinivky brušnej), ktorý môže spôsobiť závažnú bolesť brucha alebo chrbta sprevádzanú pocitom, kedy vám je veľmi zle.

Hlásené boli nasledujúce vedľajšie účinky. Ak vám niektorý z nich spôsobuje problémy, alebo ak pretrvávajú dlhšie ako jeden týždeň, kontaktujte vášho lekára.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): závraty, ospalosť; búšenie srdca (vnímanie tlkotu vášho srdca); začervenanie, opuch členkov (edém); bolesti brucha, nutkanie na vracanie (nauzea).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): zmeny nálady, úzkosť, depresia, nespavosť, tras, poruchy chuti, mdloby, strata vnímania bolesti; poruchy videnia, zhoršenie videnia, zvonenie v ušiach; nízky tlak krvi; kýchanie/nádcha spôsobené zápalom nosovej sliznice (rinitída); trávacie ťažkosti, vracanie; vypadávanie vlasov, nadmerné potenie, svrbenie kože, zmeny sfarbenia pokožky; ťažkosti pri močení, zvýšená potreba močiť v noci, zvýšený počet močení; neschopnosť dosiahnuť erekciu, bolesť/citlivosť alebo zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, celková nevoľnosť, bolesti svalov, svalové kŕče; nárast alebo pokles telesnej hmotnosti.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): zmätenosť.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí): znížený počet bielych krviniek, pokles počtu krvných doštičiek, ktorý môže viesť k nezvyčajným modrinám alebo náhlemu krvácaniu (poškodenie červených krviniek); zvýšený obsah glukózy v krvi (hyperglykémia); opuch ďasien, nadúvanie brucha (gastritída); poruchy funkcie pečene, zápal pečene (hepatitída), zožltnutie kože (žltáčka), zvýšenie pečeňových enzýmov, ktoré môže mať vplyv na niektoré výsledky testov; zvýšené napätie vo svaloch; zápal krvných ciev, často s kožnou vyrážkou, citlivosť na svetlo; poruchy kombinujúce stuhnutosť, tras a/alebo poruchy pohyblivosti.

Valsartan

Neznáme (častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): pokles počtu červených krviniek, horúčka, bolesť hrdla alebo bolestivé miesta v ústach následkom infekcií; krvácanie alebo vznik podliatin bez zjavnej príčiny; vysoká hladina draslíka v krvi; abnormálne výsledky testov funkcie pečene; zhoršenie funkcie obličiek a závažné zhoršenie funkcie obličiek; opuch, najmä tváre a hrdla; bolesť svalov; vyrážky, purpurovočervené škrvrny; horúčka; svrbenie; alergická reakcia, príušnice na koži (prejav ochorenia nazvaného bulózna dermatitída).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z uvedených účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Impridu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužite balenie lieku, ktoré je poškodené alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imprida obsahuje

- Liečivá v Impride sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát) a valsartan. Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu a 80 mg valsartanu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón typu A; koloidný bezvodý oxid kremičitý; magnéziumstearát; hypromelóza; makrogol 4000; mastenec, oxid titaničitý (E171); žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Imprida a obsah balenia

Imprida 5 mg/80 mg sú okrúhle tmavožlté tablety s označením „NVR“ na jednej strane a „NV“ na druhej strane.

Imprida je dostupná v baleniach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 tabliet a v spoločných baleniach tvorených 4 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet, alebo 20 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet. Všetky balenia sú dostupné so štandardnými blistrami; balenia s 56, 98 a 280 tabletami sú dostupné aj s perforovanými blistrami s jednotlivými dávkami. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľov

Imprida 5 mg/160 mg filmom obalené tablety amlodipín/valsartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Imprida a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Impridu
3. Ako užívať Impridu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Impridu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Imprida a na čo sa používa

Tablety Imprida obsahujú dve látky, ktoré sa nazývajú amlodipín a valsartan. Obe tieto látky pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak.

- Amlodipín patrí do skupiny látok nazývaných „blokátory kalciových kanálov“. Amlodipín bráni prestupu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev.
- Valsartan patrí do skupiny látok nazývaných „antagonisty receptorov angiotenzínu II“. Angiotenzín II sa tvorí v tele a spôsobuje zužovanie krvných ciev, čím zvyšuje tlak krvi. Valsartan pôsobí tak, že bráni účinku angiotenzínu II.

Znamená to, že obe tieto látky pomáhajú zastaviť zužovanie krvných ciev. Dôsledkom je uvoľnenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Imprida sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých, ktorých krvný tlak dostatočne nezníži buď samotný amlodipín, alebo samotný valsartan.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Impridu

Neužívajte Impridu

- ak ste alergický na amlodipín alebo na akékoľvek iné blokátory kalciových kanálov. Môže sa to prejavovať svrbením, sčervenaním kože alebo ťažkosťami s dýchaním.
- ak ste alergický na valsartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, porozprávajte sa so svojím lekárom skôr, ako užijete Impridu.
- ak máte ťažké ochorenie pečene alebo žlčníka, napríklad biliárnu cirhózu alebo cholestázu.
- ak ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Impridy aj na začiatku tehotenstva, pozri časť Tehotenstvo.).
- ak máte veľmi nízky krvný tlak (hypotenziu).

- ak máte zúženú aortálnu chlopňu (aortálnu stenózu) alebo kardiogénny šok (stav, v ktorom srdce nedokáže zásobiť telo dostatkom krvi).
- ak trpíte zlyhávaním srdca po srdcovom infarkte.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Ak sa vás niektorý z uvedených stavov týka, neužívajte Impridu a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, než začnete užívať Impridu.

- ak vám je zle (vraciate alebo máte hnačku).
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek.
- ak vám transplantovali obličku alebo ak vám povedali, že máte zúžené obličkové tepny.
- ak máte ochorenie postihujúce nadobličky, nazývané „primárny hyperaldosteronizmus“.
- ak trpíte na zlyhávanie srdca alebo ste mali srdcový infarkt. Dôsledne dodržiajte pokyny svojho lekára týkajúce sa začiatkovej dávky. Lekár vám možno tiež vyšetří funkciu obličiek.
- ak vám lekár povedal, že máte zúženie srdcových chlopní (označované ako „aortálna alebo mitrálna stenóza“) alebo že máte abnormálne zhrubnutie srdcového svalu (označované ako „obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia“).
- ak sa u vás vyskytol opuch, najmä tváre a hrdla, počas užívania iných liekov (vrátane inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín). Ak u vás vzniknú tieto príznaky, prestaňte užívať Impridu a okamžite sa spojte so svojim lekárom. Impridu už nikdy znovu neužívajte.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítory ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ranipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
 - aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslík) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Impridu“.

Ak sa vás niektorý z uvedených stavov týka, povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako užijete Impridu.

Deti a dospelávajúci

Použitie Impridy u detí a dospelávajúcích (vo veku menej ako 18 rokov) sa neodporúča.

Iné lieky a Imprida

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno bude potrebné ukončiť užívanie jedného z liekov. Platí to najmä pre nižšie uvedené lieky:

- inhibítory ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Impridu“ a „Upozornenia a opatrenia“);
- diuretiká (typ liekov na „odvodnenie“, ktoré zvyšujú tvorbu moču);
- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie);
- diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka;
- niektoré druhy liekov proti bolesti označované ako nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo selektívne inhibítory cyklooxygenázy 2 (inhibítory COX-2). Lekár vám možno vyšetří aj funkciu obličiek;
- antikonvulzíva (napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón);
- ľubovník bodkovaný;
- nitroglycerín a iné nitráty alebo iné liečivá nazývané „vazodilatancia“;

- lieky používané proti HIV/AIDS (napríklad ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lieky používané na liečbu hubových infekcií (napríklad ketokonazol, itraconazol);
- lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií (napríklad rifampicín, erytromycín, klaritromycín, talitromycín);
- verapamil, diltiazem (lieky proti chorobám srdca);
- simvastatín (liek používaný na zníženie vysokých hladín cholesterolu);
- dantrolén (infúzia proti závažným odchýlkam telesnej teploty);
- lieky používané na zabránenie odvrhnutia transplantovaného orgánu (cyklosporín).

Imprida a jedlo a nápoje

Ľudia, ktorí užívajú Impridu, nemajú jesť grapefruity a piť grapefruitovú šťavu. Grapefruit a grapefruitová šťava môžu zvýšiť hladinu liečiva amlodipínu v krvi, čo môže vyvolať nepredvídateľné zosilnenie účinku Impridy na zníženie krvného tlaku.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Lekár vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Impridu predtým, ako otehotníte, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Impridy. Impridu sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva (prvé 3 mesiace) a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, keď sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Imprida sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a lekár pre vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť, najmä ak sa vaše dieťa práve narodilo alebo sa narodilo predčasne.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento liek u vás môže vyvolať závraty. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť sústrediť sa. Ak si nie ste istý, aký účinok na vás bude mať tento liek, nevedzte vozidlá, neobsluhujte stroje a nevykonávajte iné činnosti, ktoré vyžadujú sústredenie.

3. Ako užívať Impridu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. Pomôže vám to dosiahnuť najlepšie výsledky a znížiť riziko vedľajších účinkov.

Zvyčajná dávka Impridy je jedna tableta denne.

- Najvhodnejšie je užívať liek každý deň v rovnakom čase.
- Tablety zapíjajte pohárom vody.
- Môžete užívať Impridu s jedlom alebo bez jedla. Neužívajte Impridu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou.

Podľa toho, ako budete reagovať na liečbu, váš lekár môže navrhnúť vyššie alebo nižšie dávkovanie.

Neprekročte predpísanú dávku.

Imprida a starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)

Lekár má byť opatrný pri zvyšovaní vašej dávky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac Impridy, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet Impridy alebo ak niekto iný užije vaše tablety, ihneď sa poradte s lekárom.

Ak zabudnete užiť Impridu

Ak zabudnete užiť tento liek, užite ho hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, ktorú ste zmeškali. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Impridu

Ukončenie liečby Imprudou môže spôsobiť zhoršenie vášho ochorenia. Neprestaňte užívať svoj liek, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžité lekárske ošetrovanie:

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky (*môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí*).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:

Alergická reakcia s príznakmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre, pier alebo jazyka, sťažené dýchanie, nízky krvný tlak (pocit slabosti, závraty).

Iné možné vedľajšie účinky Impridy:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): chrípka; upchatý nos, bolesť hrdla a nepríjemný pocit pri prehĺtaní; bolesť hlavy; opuch ramien, rúk, nôh, členkov alebo chodidiel; únava; asténia (slabosť); sčervenenie a pocit tepla na tvári a/alebo hrdle.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): závraty; nutkanie na vracanie a bolesť brucha; suchosť v ústach; ospalosť, mravčenie alebo znížená citlivosť v rukách alebo chodidlách; zrýchlený tep a búšenie srdca; závraty pri vstávaní; kašeľ; hnačka; zápcha; kožné vyrážky, sčervenenie kože; opuch kĺbov, bolesť chrbta; bolesť v kĺboch.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): pocit úzkosti; zvonenie v ušiach (tinitus); mdloby; vylučovanie väčšieho množstva moču než zvyčajne alebo častejšie nutkanie na močenie; neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu; pocit ťažoby; nízky krvný tlak s príznakmi ako závraty; nadmerné potenie; kožné vyrážky na celom tele; svrbenie; svalové kŕče.

Ak vám niektorý z uvedených účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené pri užívaní samotného amlodipínu alebo valsartanu, ktoré sa buď nepozorovali pri Impride, alebo sa pozorovali častejšie ako pri Impride:

Amlodipín

Okamžite sa poradte s lekárom, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich veľmi zriedkavých, závažných vedľajších účinkov po užití tohto lieku:

- Náhly sipot, bolesť na hrudi, dýchavičnosť alebo ťažkosti pri dýchaní.
- Opuch očných viečok, tváre alebo pier.
- Opuch jazyka a hrtanu, ktorý spôsobuje veľké problémy pri dýchaní.
- Závažné kožné reakcie zahŕňajúce intenzívnu kožnú vyrážku, žihľavku, začervenanie kože na celom tele, bolestivé svrbenie, pľuzgiere, odlupovanie kože a opuch kože, zápal slizníc (Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo iné alergické reakcie.
- Srdcový infarkt, poruchy srdcového rytmu.
- Zápal pankreasu (slinivky brušnej), ktorý môže spôsobiť závažnú bolesť brucha alebo chrbta sprevádzanú pocitom, kedy vám je veľmi zle.

Hlásené boli nasledujúce vedľajšie účinky. Ak vám niektorý z nich spôsobuje problémy, alebo ak pretrvávajú dlhšie ako jeden týždeň, kontaktujte vášho lekára.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): závraty, ospalosť; búšenie srdca (vnímanie tlkotu vášho srdca); začervenanie, opuch členkov (edém); bolesti brucha, nutkanie na vracanie (nauzea).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): zmeny nálady, úzkosť, depresia, nespavosť, tras, poruchy chuti, mdloby, strata vnímania bolesti; poruchy videnia, zhoršenie videnia, zvonenie v ušiach; nízky tlak krvi; kýchanie/nádcha spôsobené zápalom nosovej sliznice (rinitída); trávacie ťažkosti, vracanie; vypadávanie vlasov, nadmerné potenie, svrbenie kože, zmeny sfarbenia pokožky; ťažkosti pri močení, zvýšená potreba močiť v noci, zvýšený počet močení; neschopnosť dosiahnuť erekciu, bolesť/citlivosť alebo zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, celková nevoľnosť, bolesti svalov, svalové kŕče; nárast alebo pokles telesnej hmotnosti.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): zmätenosť.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí): znížený počet bielych krviniek, pokles počtu krvných doštičiek, ktorý môže viesť k nezvyčajným modrinám alebo náhlemu krvácaniu (poškodenie červených krviniek); zvýšený obsah glukózy v krvi (hyperglykémia); opuch ďasien, nadúvanie brucha (gastritída); poruchy funkcie pečene, zápal pečene (hepatitída), zožltnutie kože (žltacka), zvýšenie pečeňových enzýmov, ktoré môže mať vplyv na niektoré výsledky testov; zvýšené napätie vo svaloch; zápal krvných ciev, často s kožnou vyrážkou, citlivosť na svetlo; poruchy kombinujúce stuhnutosť, tras a/alebo poruchy pohyblivosti.

Valsartan

Neznáme (častota sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): pokles počtu červených krviniek, horúčka, bolesť hrdla alebo bolestivé miesta v ústach následkom infekcií; krvácanie alebo vznik podliatin bez zjavnej príčiny; vysoká hladina draslíka v krvi; abnormálne výsledky testov funkcie pečene; zhoršenie funkcie obličiek a závažné zhoršenie funkcie obličiek; opuch, najmä tváre a hrdla; bolesť svalov; vyrážky, purpurovočervené škrvrny; horúčka; svrbenie; alergická reakcia, príušnice na koži (prejav ochorenia nazvaného bulózna dermatitída).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z uvedených účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Impridu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužite balenie lieku, ktoré je poškodené alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imprida obsahuje

- Liečivá v Impride sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát) a valsartan. Každá tableta obsahuje 5 mg amlodipínu a 160 mg valsartanu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón typu A; koloidný bezvodý oxid kremičitý; magnéziumstearát; hypromelóza; makrogol 4000; mastenec, oxid titaničitý (E171); žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Imprida a obsah balenia

Imprida 5 mg/160 mg sú oválne tmavožlté tablety s označením „NVR“ na jednej strane a „ECE“ na druhej strane.

Imprida je dostupná v baleniach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 tabliet a v spoločných baleniach tvorených 4 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet, alebo 20 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet. Všetky balenia sú dostupné so štandardnými blistrami; balenia s 56, 98 a 280 tabletami sú dostupné aj s perforovanými blistrami s jednotlivými dávkami. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľov

Imprida 10 mg/160 mg filmom obalené tablety amlodipín/valsartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Imprida a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Impridu
3. Ako užívať Impridu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Impridu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Imprida a na čo sa používa

Tablety Imprida obsahujú dve látky, ktoré sa nazývajú amlodipín a valsartan. Obe tieto látky pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak.

- Amlodipín patrí do skupiny látok nazývaných „blokátory kalciových kanálov“. Amlodipín bráni prestupu vápnika do steny krvných ciev, čím predchádza zužovaniu krvných ciev.
- Valsartan patrí do skupiny látok nazývaných „antagonisty receptorov angiotenzínu II“. Angiotenzín II sa tvorí v tele a spôsobuje zužovanie krvných ciev, čím zvyšuje tlak krvi. Valsartan pôsobí tak, že bráni účinku angiotenzínu II.

Znamená to, že obe tieto látky pomáhajú zastaviť zužovanie krvných ciev. Dôsledkom je uvoľnenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku.

Imprida sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých, ktorých krvný tlak dostatočne nezníži buď samotný amlodipín, alebo samotný valsartan.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Impridu

Neužívajte Impridu

- ak ste alergický na amlodipín alebo na akékoľvek iné blokátory kalciových kanálov. Môže sa to prejavovať svrbením, sčervenaním kože alebo ťažkosťami s dýchaním.
- ak ste alergický na valsartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, porozprávajte sa so svojím lekárom skôr, ako užijete Impridu.
- ak máte ťažké ochorenie pečene alebo žlčníka, napríklad biliárnu cirhózu alebo cholestázu.
- ak ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Impridy aj na začiatku tehotenstva, pozri časť Tehotenstvo.).
- ak máte veľmi nízky krvný tlak (hypotenziu).

- ak máte zúženú aortálnu chlopňu (aortálnu stenózu) alebo kardiogénny šok (stav, v ktorom srdce nedokáže zásobiť telo dostatkom krvi).
- ak trpíte zlyhávaním srdca po srdcovom infarkte.
- ak máte cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren.

Ak sa vás niektorý z uvedených stavov týka, neužívajte Impridu a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, než začnete užívať Impridu.

- ak vám je zle (vraciate alebo máte hnačku).
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek.
- ak vám transplantovali obličku alebo ak vám povedali, že máte zúžené obličkové tepny.
- ak máte ochorenie postihujúce nadobličky, nazývané „primárny hyperaldosteronizmus“.
- ak trpíte na zlyhávanie srdca alebo ste mali srdcový infarkt. Dôsledne dodržiajte pokyny svojho lekára týkajúce sa začiatkovej dávky. Lekár vám možno tiež vyšetří funkciu obličiek.
- ak vám lekár povedal, že máte zúženie srdcových chlopní (označované ako „aortálna alebo mitrálna stenóza“) alebo že máte abnormálne zhrubnutie srdcového svalu (označované ako „obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia“).
- ak sa u vás vyskytol opuch, najmä tváre a hrdla, počas užívania iných liekov (vrátane inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín). Ak u vás vzniknú tieto príznaky, prestaňte užívať Impridu a okamžite sa spojte so svojim lekárom. Impridu už nikdy znovu neužívajte.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
 - aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslík) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Impridu“.

Ak sa vás niektorý z uvedených stavov týka, povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako užijete Impridu.

Deti a dospelávajúci

Použitie Impridy u detí a dospelávajúcich (vo veku menej ako 18 rokov) sa neodporúča.

Iné lieky a Imprida

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia. V niektorých prípadoch možno bude potrebné ukončiť užívanie jedného z liekov. Platí to najmä pre nižšie uvedené lieky:

- inhibítory ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Impridu“ a „Upozornenia a opatrenia“);
- diuretiká (typ liekov na „odvodnenie“, ktoré zvyšujú tvorbu moču);
- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie);
- diuretiká šetriace kálium, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka;
- niektoré druhy liekov proti bolesti označované ako nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo selektívne inhibítory cyklooxygenázy 2 (inhibítory COX-2). Lekár vám možno vyšetří aj funkciu obličiek;
- antikonvulzíva (napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón);
- ľubovník bodkovaný;
- nitroglycerín a iné nitráty alebo iné liečivá nazývané „vazodilatancia“;

- lieky používané proti HIV/AIDS (napríklad ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lieky používané na liečbu hubových infekcií (napríklad ketokonazol, itraconazol);
- lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií (napríklad rifampicín, erytromycín, klaritromycín, talitromycín);
- verapamil, diltiazem (lieky proti chorobám srdca);
- simvastatín (liek používaný na zníženie vysokých hladín cholesterolu);
- dantrolén (infúzia proti závažným odchýlkam telesnej teploty);
- lieky používané na zabránenie odvrhnutia transplantovaného orgánu (cyklosporín).

Imprida a jedlo a nápoje

Ľudia, ktorí užívajú Impridu, nemajú jesť grapefruity a piť grapefruitovú šťavu. Grapefruit a grapefruitová šťava môžu zvýšiť hladinu liečiva amlodipínu v krvi, čo môže vyvolať nepredvídateľné zosilnenie účinku Impridy na zníženie krvného tlaku.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Lekár vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Impridu predtým, ako otehotníte, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Impridy. Impridu sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva (prvé 3 mesiace) a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, keď sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Imprida sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia a lekár pre vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť, najmä ak sa vaše dieťa práve narodilo alebo sa narodilo predčasne.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento liek u vás môže vyvolať závraty. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť sústrediť sa. Ak si nie ste istý, aký účinok na vás bude mať tento liek, nevedzte vozidlá, neobsluhujte stroje a nevykonávajte iné činnosti, ktoré vyžadujú sústredenie.

3. Ako užívať Impridu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára. Pomôže vám to dosiahnuť najlepšie výsledky a znížiť riziko vedľajších účinkov.

Zvyčajná dávka Impridy je jedna tableta denne.

- Najvhodnejšie je užívať liek každý deň v rovnakom čase.
- Tablety zapíjajte pohárom vody.
- Môžete užívať Impridu s jedlom alebo bez jedla. Neužívajte Impridu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou.

Podľa toho, ako budete reagovať na liečbu, váš lekár môže navrhnúť vyššie alebo nižšie dávkovanie.

Neprekročte predpísanú dávku.

Imprida a starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)

Lekár má byť opatrný pri zvyšovaní vašej dávky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac Impridy, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet Impridy alebo ak niekto iný užije vaše tablety, ihneď sa poradte s lekárom.

Ak zabudnete užiť Impridu

Ak zabudnete užiť tento liek, užite ho hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, ktorú ste zmeškali. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Impridu

Ukončenie liečby Imprudou môže spôsobiť zhoršenie vášho ochorenia. Neprestaňte užívať svoj liek, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžité lekárske ošetrovanie:

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky (*môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí*).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi:

Alergická reakcia s príznakmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre, pier alebo jazyka, sťažené dýchanie, nízky krvný tlak (pocit slabosti, závraty).

Iné možné vedľajšie účinky Impridy:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): chrípka; upchatý nos, bolesť hrdla a nepríjemný pocit pri prehĺtaní; bolesť hlavy; opuch ramien, rúk, nôh, členkov alebo chodidiel; únava; asténia (slabosť); sčervenenie a pocit tepla na tvári a/alebo hrdle.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): závraty; nutkanie na vracanie a bolesť brucha; suchosť v ústach; ospalosť, mravčenie alebo znížená citlivosť v rukách alebo chodidlách; zrýchlený tep a búšenie srdca; závraty pri vstávaní; kašeľ; hnačka; zápcha; kožné vyrážky, sčervenenie kože; opuch kĺbov, bolesť chrbta; bolesť v kĺboch.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): pocit úzkosti; zvonenie v ušiach (tinitus); mdloby; vylučovanie väčšieho množstva moču než zvyčajne alebo častejšie nutkanie na močenie; neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu; pocit ťažoby; nízky krvný tlak s príznakmi ako závraty; nadmerné potenie; kožné vyrážky na celom tele; svrbenie; svalové kŕče.

Ak vám niektorý z uvedených účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedľajšie účinky hlásené pri užívaní samotného amlodipínu alebo valsartanu, ktoré sa buď nepozorovali pri Impride, alebo sa pozorovali častejšie ako pri Impride:

Amlodipín

Okamžite sa poradte s lekárom, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich veľmi zriedkavých, závažných vedľajších účinkov po užití tohto lieku:

- Náhly sipot, bolesť na hrudi, dýchavičnosť alebo ťažkosti pri dýchaní.
- Opuch očných viečok, tváre alebo pier.
- Opuch jazyka a hrtanu, ktorý spôsobuje veľké problémy pri dýchaní.
- Závažné kožné reakcie zahŕňajúce intenzívnu kožnú vyrážku, žihľavku, začervenanie kože na celom tele, bolestivé svrbenie, pľuzgiere, odlupovanie kože a opuch kože, zápal slizníc (Stevensov-Johnsonov syndróm) alebo iné alergické reakcie.
- Srdcový infarkt, poruchy srdcového rytmu.
- Zápal pankreasu (slinivky brušnej), ktorý môže spôsobiť závažnú bolesť brucha alebo chrbta sprevádzanú pocitom, kedy vám je veľmi zle.

Hlásené boli nasledujúce vedľajšie účinky. Ak vám niektorý z nich spôsobuje problémy, alebo ak pretrvávajú dlhšie ako jeden týždeň, kontaktujte vášho lekára.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): závraty, ospalosť; búšenie srdca (vnímanie tlkotu vášho srdca); začervenanie, opuch členkov (edém); bolesti brucha, nutkanie na vracanie (nauzea).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): zmeny nálady, úzkosť, depresia, nespavosť, tras, poruchy chuti, mdloby, strata vnímania bolesti; poruchy videnia, zhoršenie videnia, zvonenie v ušiach; nízky tlak krvi; kýchanie/nádcha spôsobené zápalom nosovej sliznice (rinitída); trávacie ťažkosti, vracanie; vypadávanie vlasov, nadmerné potenie, svrbenie kože, zmeny sfarbenia pokožky; ťažkosti pri močení, zvýšená potreba močiť v noci, zvýšený počet močení; neschopnosť dosiahnuť erekciu, bolesť/citlivosť alebo zväčšenie prsných žliaz u mužov, bolesť, celková nevoľnosť, bolesti svalov, svalové kŕče; nárast alebo pokles telesnej hmotnosti.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): zmätenosť.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí): znížený počet bielych krviniek, pokles počtu krvných doštičiek, ktorý môže viesť k nezvyčajným modrinám alebo náhlemu krvácaniu (poškodenie červených krviniek); zvýšený obsah glukózy v krvi (hyperglykémia); opuch ďasien, nadúvanie brucha (gastritída); poruchy funkcie pečene, zápal pečene (hepatitída), zožltnutie kože (žltáčka), zvýšenie pečeňových enzýmov, ktoré môže mať vplyv na niektoré výsledky testov; zvýšené napätie vo svaloch; zápal krvných ciev, často s kožnou vyrážkou, citlivosť na svetlo; poruchy kombinujúce stuhnutosť, tras a/alebo poruchy pohyblivosti.

Valsartan

Neznáme (častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): pokles počtu červených krviniek, horúčka, bolesť hrdla alebo bolestivé miesta v ústach následkom infekcií; krvácanie alebo vznik podliatin bez zjavnej príčiny; vysoká hladina draslíka v krvi; abnormálne výsledky testov funkcie pečene; zhoršenie funkcie obličiek a závažné zhoršenie funkcie obličiek; opuch, najmä tváre a hrdla; bolesť svalov; vyrážky, purpurovočervené škrvrny; horúčka; svrbenie; alergická reakcia, príušnice na koži (prejav ochorenia nazvaného bulózne dermatitída).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z uvedených účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Impridu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužite balenie lieku, ktoré je poškodené alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imprida obsahuje

- Liečivá v Impride sú amlodipín (ako amlodipíniumbesilát) a valsartan. Každá tableta obsahuje 10 mg amlodipínu a 160 mg valsartanu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; krospovidón typu A; koloidný bezvodý oxid kremičitý; magnéziumstearát; hypromelóza; makrogol 4000; mastenec, oxid titaničitý (E171); žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Imprida a obsah balenia

Imprida 10 mg/160 mg sú oválne svetložlté tablety s označením „NVR“ na jednej strane a „UIC“ na druhej strane.

Imprida je dostupná v baleniach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 alebo 280 tabliet a v spoločných baleniach tvorených 4 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 70 tabliet, alebo 20 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje 14 tabliet. Všetky balenia sú dostupné so štandardnými blistrami; balenia s 56, 98 a 280 tabletami sú dostupné aj s perforovanými blistrami s jednotlivými dávkami. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>